



IGNORANTIA NOCET

Adcetris[®] (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Takeda Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 22 września 2015 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊕ Aspekty etyczne i społeczne; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Wnioski końcowe

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy	13
2.3. Perspektywa	14
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja.....	16
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	16
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	23
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	23
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	23
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	27
2.6. Analiza kosztów.....	27
2.6.1. Modelowanie kosztów	29
2.6.2. Koszt ponoszony w leczeniu chłoniaka Hodgkina.....	34
2.6.3. Koszt ponoszony w leczeniu układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek	48
2.7. Wartości i źródła parametrów analizy	53
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	55
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	55

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	56
3. Analiza wrażliwości	61
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	64
5. Aspekty etyczne i społeczne	64
6. Założenia i ograniczenia	66
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	67
8. Załączniki	69
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	69
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	70
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	72
8.4. Dawkowanie BV	72
9. Spis tabel	73
10. Spis rysunków	76
11. Bibliografia.....	77

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku
BEAM	ang. <i>carmustine (B), etoposide (E), cytarabine (A), melphala (M)</i> – schemat chemioterapii składający się z karmustyny, melfalanu, etopozydu, cytarabiny
BEN	bendamustyna
CHEM	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response/remission</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
DHAP	ang. <i>dexamethasone (DH), cytarabine (A), cisplatin (P)</i> – schemat chemioterapii składający się z deksametazonu, cytarabiny oraz cisplatyny
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
GEM	gemcytabina
GVD	ang. <i>gemcitabine (G), vinorelbine (V), pegylated liposomal formulation of doxorubicin (D)</i> – schemat chemioterapii składający się z gemcytabiny, winorelbiny, liposomalnej pegylowanej doksorubicyny
GVHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba-przeszczep przeciwko gospodarzowi
HL	ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i> – chłoniak Hodgkina
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
ICE	ang. <i>ifosfamide (I), carboplatin (C), etoposide (E)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu
IGEV	ang. <i>ifosfamide (I), gemcitabine (G), prednisone (E), vinorelbine (V)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, gemcytabiny, winorelbiny, prednizonu
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Mg	miligram
ml	mililitr
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby

Skrót	Rozwinięcie
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PTCL	ang. <i>peripheral T-cell lymphoma</i> – chłoniak z obwodowych komórek T
RIC	ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i> – leczenie kondycjonujące o obniżonej intensywności stosowane przed przeszczepieniem
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
TBI	ang. <i>total body irradiation</i> – radioterapia całego ciała
TK	tomografia komputerowa
VIN	winorelbina

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ (HL) oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL). Wnioskowanym sposobem refundacji brentuksymabu vedotin jest *Wykaz leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

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

- ⊕ chorzy w wieku powyżej 12 r.ż. na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT) lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia;
- ⊕ chorzy w wieku powyżej 12 r.ż. na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2016 do końca grudnia 2018 roku.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz badań epidemiologicznych i obserwacyjnych.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której brentuksymab vedotin (BV) nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu istniejącym, w leczeniu chorych na HL stosowane jest:

- ⊗ leczenie ratunkowe w postaci chemioterapii ogółem (CHEM) i radioterapii radykalnej (RT), które stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego (CHEM+/-RT+/-allo-SCT);
- ⊗ leczenie paliatywne z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii (CHEM+/-RT);
- ⊗ opieka paliatywna (bez zastosowania chemioterapii lub radioterapii).

Natomiast w leczeniu chorych na sALCL stosowane jest:

- ⊗ leczenie ratunkowe z zastosowaniem CHEM i RT, które stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia autologicznego (CHEM+/-RT+/-ASCT);
- ⊗ leczenie paliatywne z zastosowaniem chemioterapii lub radioterapii (CHEM+/-RT);
- ⊗ opieka paliatywna (bez zastosowania chemioterapii lub radioterapii).

Rozpowszechnienie technologii obecnie stosowanych w rozważanym wskazaniu oszacowano na podstawie analizy literatury prezentującej wyniki badań rejestrowych oraz przy pomocy opinii ekspertów klinicznych (badanie ankietowe).

W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której BV w rozważanym wskazaniu będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym. Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej (czyli przejęcie udziałów w rynku przez lek Adcetris® od technologii obecnie stosowanych) przyjęto w oparciu o informacje przekazane od Wnioskodawcy.

Całkowite koszty leczenia poszczególnymi technologiami lekowymi przyjęto w oparciu o wyniki *Analizy ekonomicznej*.

Wydatki płatnika publicznego określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie

wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[Redacted content]

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 146 (74; 230) chorych w roku 2016, 147 (75; 231) chorych w roku 2017 oraz 147 (75; 232) chorych w 2018 roku. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną pokrywa się z szacowaną liczebnością populacji docelowej.

Wydatki inkrementalne

[Redacted content]

W przypadku **braku uwzględnienia RSS** łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 35,27 mln PLN (18,02 mln PLN; 55,56 mln PLN) w roku 2016, o 46,89 mln PLN (23,82 mln PLN; 74,04 mln PLN) w roku 2017 i o 47,1 mln PLN (23,82 mln PLN; 74,22 mln PLN) w roku 2018.

[Redacted content]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu brentuksymabu vedotin (Adcetris®) do finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej wpłynie na wzrost wydatków płatnika, który jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Należy jednak pamiętać, że obecnie stosowane leczenie w zdecydowanej większości nie daje chorym szansy na długotrwałą remisję choroby i nie może zostać uznane za jakkolwiek satysfakcjonujące.

Brentuksymab vedotin jest lekiem, który daje szansę na długotrwałą remisję oraz przypuszczalnie pełne wyleczenie chorego zarówno, gdy stosowany jest jako samodzielna terapia, jak i w przypadku gdy po leczeniu wykonane zostaje przeszczepienie (allo-SCT lub ASCT). Terapia lekiem przedłuża życie chorych i poprawia jego jakość. Jego refundacja przyczyni się zatem do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

Lek Adcetris® jest lekiem sierocym. Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w analizie do leczenia kwalifikowałoby się prawdopodobnie nie więcej niż 150 chorych rocznie. Wysokie koszty ponoszone na badania i rozwój w przeliczeniu na chorego (związane z niewielką populacją chorych kwalifikujących się do leczenia) przekładają się na wyższe ceny leków w stosunku do innych leków stosowanych w „chorobach powszechnych”. W świetle powyższych faktów oraz wyników *Analizy ekonomicznej*, które są bliskie progowi opłacalności, należy uznać koszty terapii brentuksymabem vedotin za akceptowalne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia




Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ (HL) oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL). Wnioskowanym sposobem refundacji brentuksymabu vedotin jest *Wykaz leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Określono liczebność populacji docelowej dla technologii wnioskowanej na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [14] oraz odnalezionych publikacji przedstawiających dane epidemiologiczne oraz częstość występowania nawrotów i oporności w leczeniu chłoniaków: 

.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2016 roku.
-

3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się

stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 25].

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016-2018. Uzasadnieniem przyjęcia 3 letniego horyzontu czasowego jest fakt, że aktualnie mediana przeżycia chorych nieznacznie przekracza okres 2 lat (*Martinez 2013* [16]).

2.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [29]).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której brentuksymab vedotin (BV) nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu istniejącym, w leczeniu chorych na HL stosowane jest:

- ⊕ leczenie ratunkowe w postaci chemioterapii ogółem (CHEM) lub radioterapii radykalnej (RT), które stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego (CHEM+/-RT+/-allo-SCT);
- ⊕ leczenie paliatywne z zastosowaniem chemioterapii lub radioterapii (CHEM+/-RT);
- ⊕ opieka paliatywna (bez zastosowania chemioterapii lub radioterapii).

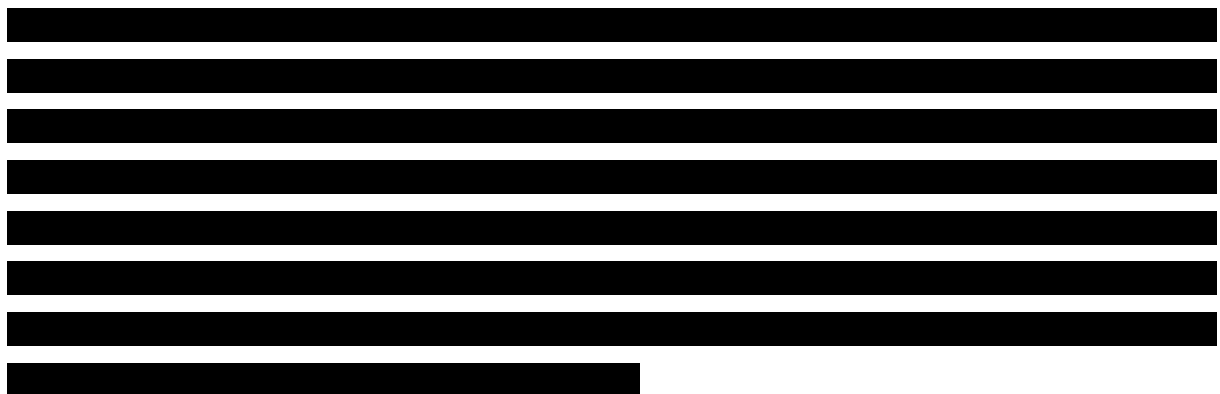
Natomiast w leczeniu chorych na sALCL stosowane jest:

- ⊗ leczenie ratunkowe z zastosowaniem CHEM lub RT, które stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia autologicznego (CHEM+/-RT+/-ASCT);
- ⊗ leczenie paliatywne z zastosowaniem chemioterapii lub radioterapii (CHEM+/-RT);
- ⊗ opieka paliatywna (bez zastosowania chemioterapii lub radioterapii).

Rozpowszechnienie technologii obecnie stosowanych w rozważanym wskazaniu oszacowano na podstawie analizy literatury prezentującej wyniki badań rejestrowych, które walidowano do warunków polskich przy pomocy opinii ekspertów klinicznych (badanie ankietowe).

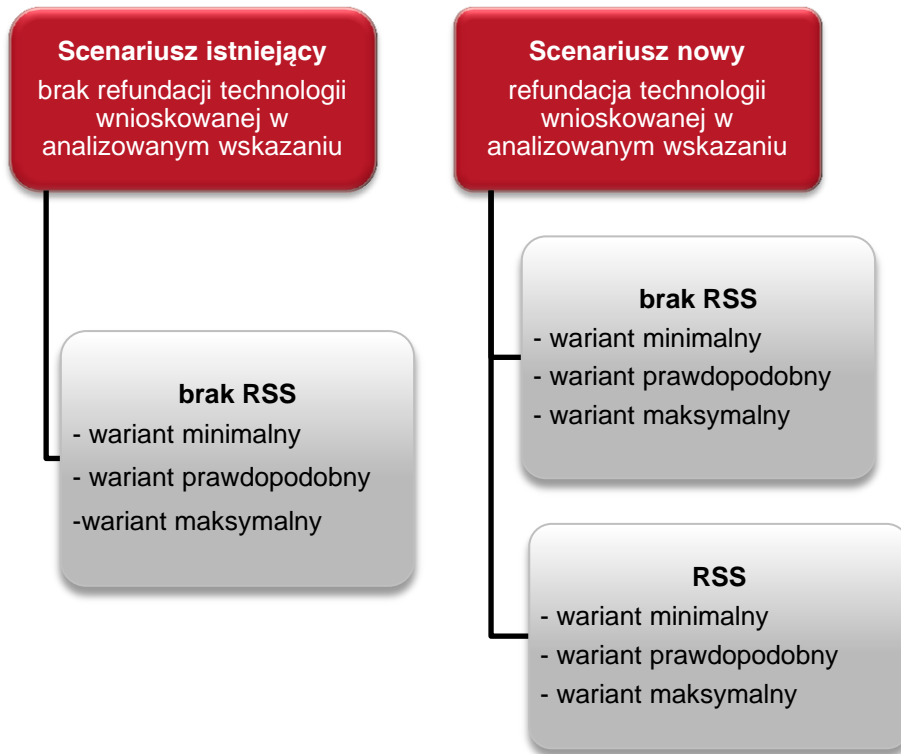
W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której BV w rozważanym wskazaniu będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.). Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej (czyli przejęcie udziałów w rynku przez lek Adcetris® od technologii obecnie stosowanych) przyjęto w oparciu o informacje przekazane od Wnioskodawcy.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS – jednoczesne obniżenie ceny efektywnej dla świadczeniodawcy oraz ustalenie limitu fiolek refundowanych, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z charakterystyką populacji jaką przedstawiono w *Analizie klinicznej* [7], BV może być zastosowany:

- ⊕ I: w leczeniu chorych od 12 r.ż. z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) CD30+:
 - ⊕ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) lub

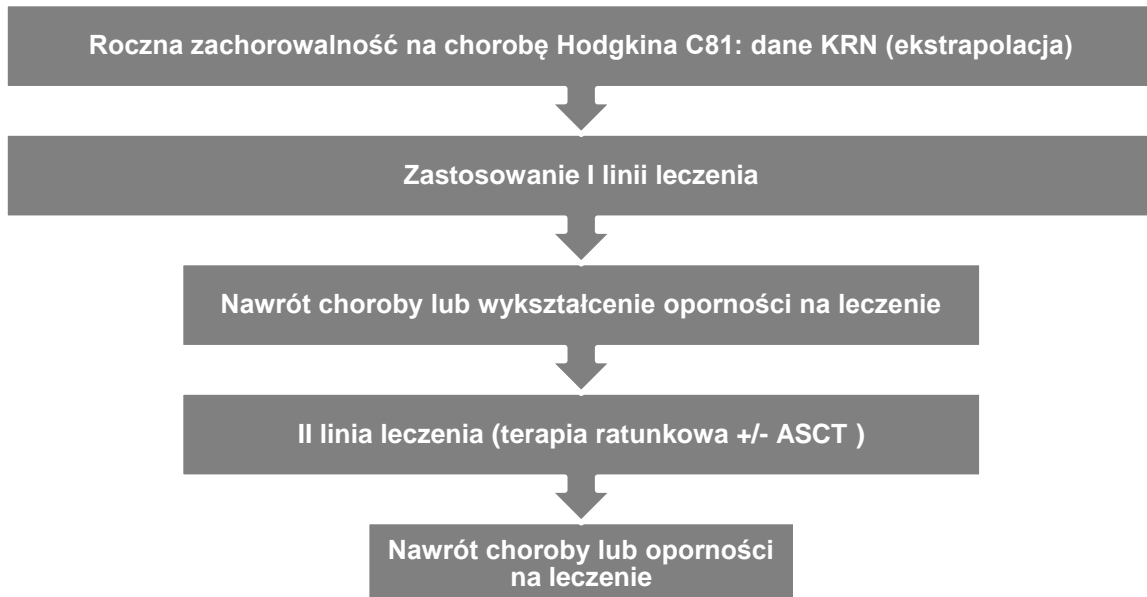
-
- ⊗ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
 - ⊗ II: w leczeniu chorych od 12 r.ż. z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL).

Wskazana populacja jest szersza względem zdefiniowanej w ChPL leku, która uwzględnia jedynie chorych dorosłych [4].

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych: z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce oraz odnalezionych publikacji dotyczących omawianego problemu zdrowotnego: [REDACTED]

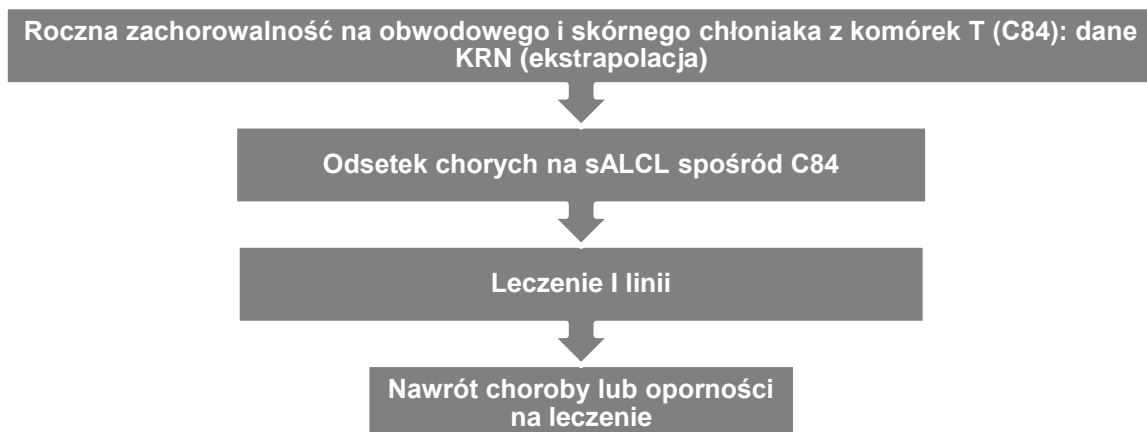
Schemat wyznaczenia populacji chorych na HL oraz sALCL kwalifikujących się do leczenia BV przedstawiono na schemacie poniżej.

Rysunek 2.
Schemat wyznaczenia populacji chorych na HL kwalifikujących się do zastosowania BV



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 3.
Schemat wyznaczenia populacji chorych na sALCL kwalifikujących się do zastosowania BV



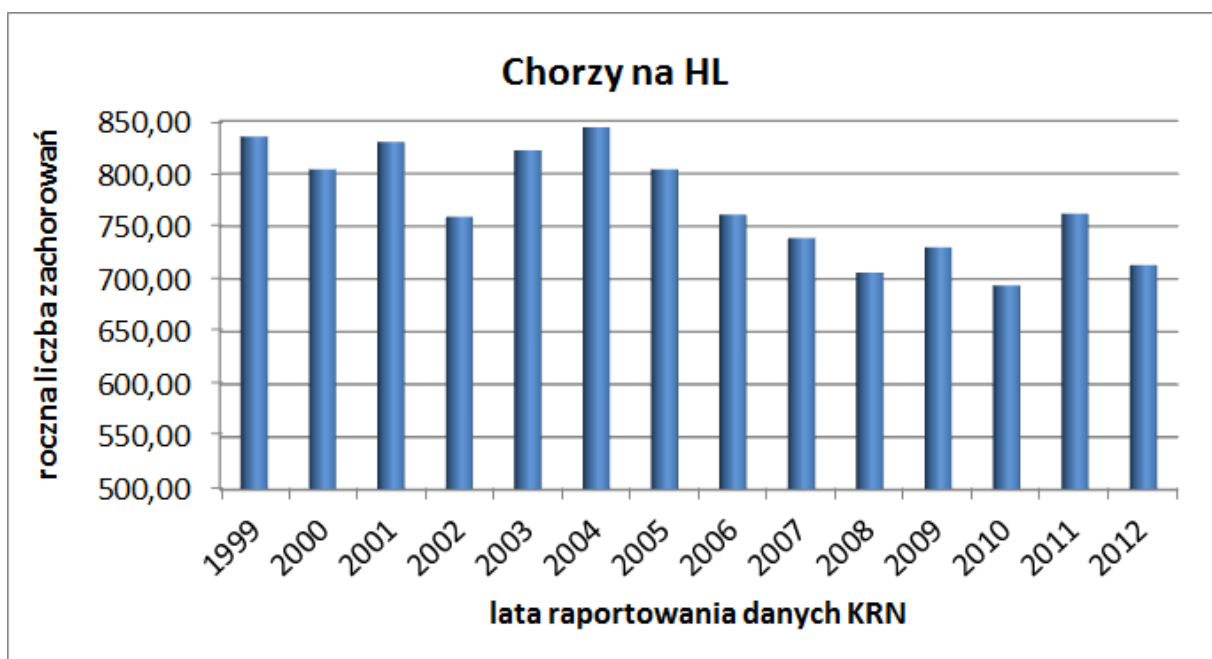
Źródło: opracowanie własne

Chłoniak Hodgkina

W pierwszym kroku na podstawie danych KRN wyznaczono historyczną liczbę rocznych zachorowań na Chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1999-2012 (wartości dla chorych od 12 roku życia). Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 4.

Roczna zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce - dane historyczne



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN

Ponieważ na powyższym wykresie nie zaobserwowano trendu rosnącego w analizie podstawowej przyjęto, że roczna liczba zachorowań nie będzie się zwiększała w kolejnych latach analizy i będzie na stałym poziomie równym 772 chorych (średnia z okresu 1999-2012). Przyjęto, że 100% chorych przystąpi do leczenia I linii.

Ustalono, że wykształcenie się oporności lub nawrotu po pierwszej I linii leczenia będzie dotyczyło 15-40% chorych [redacted]. Wartości różniły się w zależności od zaawansowania choroby w momencie zastosowania leczenia I linii oraz od samego schematu leczenia. W wariacie podstawowym przyjęto odsetek równy 28% (średnia zakresu), wartość 15% uwzględniono w wariacie minimalnym, wartość 40% w wariacie maksymalnym szacowania populacji docelowej.

Druga linia leczenia stanowi terapię ratunkową, której celem jest wykonanie u chorego ASCT [32]. Przyjęto, że w sytuacji powodzenia leczenia ratunkowego (odpowieź na leczenie) 100% chorych przystępuje do ASCT. W przypadku oporności przyjęto, że do ASCT przystąpi 50% chorych ██████████, co zostało poparte wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych w Polsce, którzy wskazali, że u około 46% chorych opornych na leczenie ratunkowe wielolekowa CHEM lub ASCT nie stanowi opcji leczenia [7]. Przyjmując skuteczność leczenia ratunkowego na poziomie 73,5% ██████████ ustalono, że 86,8% chorych otrzymuje ostatecznie ASCT. Pozostali chorzy otrzymali w drugiej linii jedynie leczenie ratunkowe w postaci CHEM+/-RT, na które nie odpowiedzieli (chorzy ci kwalifikują się do leczenia BV).

Nawrót choroby lub oporność na ASCT wyznaczono w oparciu o dane zaprezentowane w ██████████. Wyznaczono średni odsetek niepowodzenia ASCT na poziomie 56%, minimalny 48% i maksymalny równy 65% (szczegóły kalkulacji w dołączonym do analizy kalkulatorze).

W oparciu o wskazane powyżej odsetki i wartość obliczono, że populacja chorych na HL, kwalifikujących się do leczenia BV to rocznie około 132 chorych (z czego średnio u 104 chorych wykonano ASCT). Przyjęto, że z uwagi na brak trendu wzrostowego dotyczącego zachorowania na HL wielkości te w kolejnych latach analizy nie ulegną zmianie. Oszacowanie wielkości populacji chorych na HL od 12 roku życia, w której BV może zostać zastosowany przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Oszacowanie wielkości populacji chorych na HL od 12 roku życia, w której BV może zostać zastosowany

Wariant oszacowania	1 rok analizy	2 rok analizy	3 rok analizy
Minimalny	63	63	63
Prawdopodobny	132	132	132
Maksymalny	215	215	215

Źródło: opracowanie własne

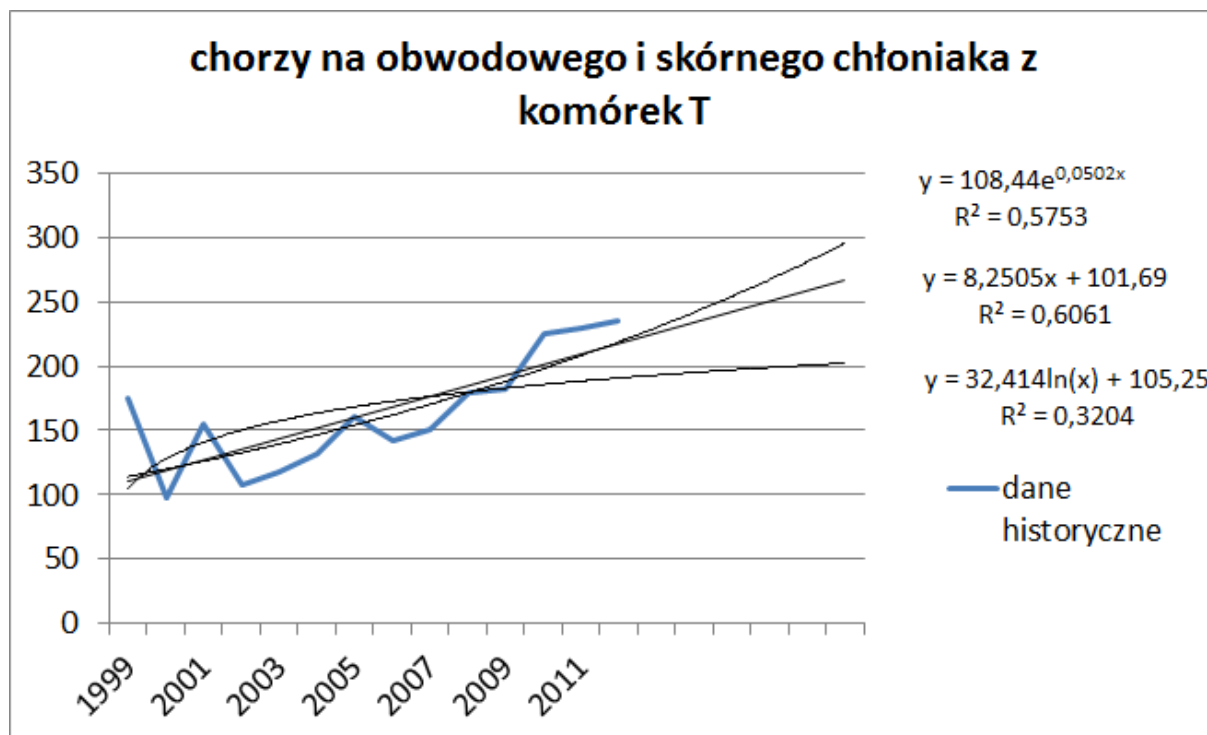
Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

W pierwszym kroku na podstawie danych KRN wyznaczono historyczną liczbę rocznych zachorowań na obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T (C84) w Polsce w latach

1999-2012 (wartości dla chorych od 12 roku życia). Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 5.

Roczna zachorowalność na obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T w Polsce - dane historyczne



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN

Ponieważ na powyższym wykresie zaobserwowano trend rosnący w analizie podstawowej przyjęto, że roczna liczba zachorowań będzie się zwiększała w kolejnych latach analizy. Testowano możliwość ekstrapolacji liczby rocznych zachorowań przy pomocy trendu liniowego, wykładniczego i logarytmicznego. Wybrano trend liniowy z uwagi na najlepsze dopasowanie oraz średnie wielkości ekstrapolacji. Oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Liczba rocznych zachorowań na obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T (C84) w populacji powyżej 12 r.ż. Polsce w horyzoncie analizy BIA

Wariant oszacowania	1 rok analizy	2 rok analizy	3 rok analizy
minimalny	199	201	202
prawdopodobny	250	258	275
maksymalny	268	281	296

Źródło: opracowanie własne

Przy pomocy danych prezentowanych w [REDACTED] określono, jaki odsetek spośród chorych na obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T stanowią chorzy na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Odpowiednio 6,4% chorych stanowi populację sALCL z postacią ALK dodatnią i 9,4% chorych stanowi populację sALCL z postacią ALK ujemną. Chłoniak ten stanowi zatem 15,8% spośród chorych z rozpoznaniem C84. Przyjęto, że 100% chorych przystąpi do leczenia pierwszej linii.

Nawrót choroby lub oporność leczenia ustalono na podstawie [REDACTED]. Publikacje przedstawiały wyniki 5-10 letniego przeżycia bez progresji choroby po leczeniu I linią. Wyniki w zależności od publikacji i postaci ALK mieściły się w zakresie 28-82%. W analizie przyjęto wartość średnią na poziomie 64%, w związku z czym nawrót lub oporność dotyczyła 36% chorych.

W oparciu o wskazane powyżej odsetki i wartość obliczono, że populacja chorych na sALCL, kwalifikująca się do leczenia BV to rocznie około 14 chorych. Oszacowanie wielkości populacji chorych na sALCL od 12 roku życia, w której BV może zostać zastosowane w horyzoncie analizy BIA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Oszacowanie wielkości populacji chorych na sALCL od 12 roku życia, w której BV może zostać zastosowane

Wariant oszacowania	aktualnie	1 rok analizy	2 rok analizy	3 rok analizy
minimalny	11	11	12	12
prawdopodobny	14	14	15	16
maksymalny	15	15	16	17

Źródło: opracowanie własne

lekowego. W założeniu każdy chory z populacji docelowej spełnia kryteria do programu, przez co zostanie do niego zakwalifikowany, a to równoznaczne jest z otrzymaniem terapii BV.

W związku z powyższym założeniem populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją odpowiada populacji wskazanej w [REDACTED]

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie [REDACTED] oraz wyników ankiety eksperckiej [7]. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizie ekonomicznej* nie istnieje optymalna ścieżka leczenia chorych opornych na leczenie lub z postacią nawrotową. Leczenie jest w tym przypadku zindywidualizowane a możliwość wykonania przeszczepienia autologicznego (sALCL) i allogenicznego (HL) zależy od wielu czynników (skuteczność leczenia ratunkowego, dostępność i zgodność dawcy). W związku z tym istnieje niepewność dotycząca rzeczywistego zużycia zasobów w tej populacji chorych. Potwierdzają to wyniki ankiety eksperckiej, gdzie wskazano stosunkowo zróżnicowane możliwości terapeutyczne. Należy jednak podkreślić, że wynik ankiety potwierdza zgodność polskiej praktyki klinicznej (w zakresie stosowania leczenia ratunkowego i wykonywania przeszczepień) [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku sALCL odsetek chorych przystępujących do ASCT przyjęto [REDACTED] analogicznie dla odsetka chorych przystępujących do allo-SCT (w HL), [REDACTED]

Przyjęto również, że taki sam odsetek chorych na sALCL, jak w przypadku chorych na HL, będzie leczony jedynie paliatywnie (bez leczenia ratunkowego).

W poniższych tabelach zaprezentowano oszacowanie udziałów rynkowych poszczególnych technologii w scenariuszu istniejącym oraz nowym, kolejno w populacji chorych na HL i sALCL.

Tabela 5.
Rozpowszechnienie technologii medycznych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina w scenariuszu istniejącym

Tabela 6.
Rozpowszechnienie technologii medycznych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie sALCL w scenariuszu istniejącym

	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [7]

Uwzględniając wskazane powyżej udziały poszczególnych technologii w rynku oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.1., 2.5.2.) wyznaczono populację chorych stosujących w scenariuszu istniejącym poszczególne technologie lekowe. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7.
Technologie medyczne stosowane w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina w scenariuszu istniejącym

	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Tabela 8.
Technologie medyczne stosowane w populacji chorych na nawrotowego i opornego na leczenie sALCL w scenariuszu istniejącym

	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

W przypadku scenariusza nowego zgodnie z założeniami zaprezentowanymi w rozdziale 2.5.4. przyjęto 100% udział leku Adcetris® w leczeniu chorych w obydwu wskazaniach.

Tabela 9.
Rozpowszechnienie technologii medycznych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina w scenariuszu istniejącym

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną

Wielkość dostaw brentuksymabu vedotin (Adcetris®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji brentuksymabu vedotin, lek ten nie będzie stosowany.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów uwzględniono analogicznie jak w *Analizie ekonomicznej* [13].

W terapii nawrotowego i opornego na leczenie HL uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

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

W terapii nawrotowego i opornego na leczenie sALCL uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

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

Koszty szczegółowo omówiono w *Analizie ekonomicznej* [13]. W przypadku świadczeń wykonywanych w ramach leczenia szpitalnego na podstawie Informatora o umowach NFZ przyjęto koszt punktu na poziomie 52 PLN [11]. W niniejszym opracowaniu omówiony zostanie jedynie sposób implementacji kosztów oraz w formie skrótowej powtórzone zostaną podstawowe koszty związane z leczeniem chorych.

2.6.1. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* [13] modelowania z uwzględnieniem 3 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku.

[REDACTED]

[REDACTED] (należy przy tym pamiętać, że terapia wnioskowaną technologią medyczną oraz komparatorami trwa kilka miesięcy w związku z czym, przyjęty sposób kalkulacji nie powoduje zniekształcenia wyników w kolejnych latach analizy, ale pozwala uchwycić koszty kalkulacji leczenia po progresji).

W tabelach poniżej na przykładzie terapii brantuksymabem vedotin przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Pierwsza tabela przedstawia koszty rocznej terapii chorego w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia (odpowiedni tydzień roku), druga przedstawia średnie koszty roczne.

Tabela 10.

Koszty ponoszone w terapii BV w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

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

Źródło: opracowanie własne

W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono okres w ciągu roku, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające równomierną zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku. Kolejne kolumny reprezentują koszt jaki ponosi chory w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 11.

Koszty ponoszone w terapii BV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

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

Źródło: opracowanie własne

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Adcetris® w terapii BV u chorych na HL.

Tabela 12.
Koszty ponoszone na lek Adcetris® w terapii BV u chorych na HL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii CHEM+/-RT u chorych na HL.

Tabela 13.
Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT u chorych na HL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 letnim
1 rok	23 956,88	19 136,26	15 276,42	58 369,56
2 rok		23 956,88	19 136,26	43 093,14
3 rok			23 956,88	23 956,88

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii CHEM+/-RT+allo-SCT u chorych na HL.

Tabela 14.

Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT+allo-SCT u chorych na HL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	wydatek w 3 rok BIA	Koszt terapii w okresie 3 letnim
1 rok	230 925,66	78 908,87	11 354,55	321 189,08
2 rok		230 925,66	78 908,87	309 834,53
3 rok			230 925,66	230 925,66

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne terapii BV u chorych na sALCL.

Tabela 15.

Koszty ponoszone w terapii BV u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	wydatek w 3 rok BIA	Koszt terapii w okresie 3 letnim
1 rok				
2 rok				
3 rok				

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Adcetris® w terapii BV u chorych na sALCL.

Tabela 16.

Koszty ponoszone na lek Adcetris® w terapii BV u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	wydatek w 3 rok BIA	Koszt terapii w okresie 3 letnim
1 rok				
2 rok				
3 rok				

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii CHEM+/-RT u chorych na sALCL.

Tabela 17.

Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	wydatek w 3 rok BIA	Koszt terapii w okresie 3 letnim
1 rok	17 265,60	7 534,42	7 919,89	32 719,91
2 rok		17 265,60	7 534,42	24 800,02
3 rok			17 265,60	17 265,60

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii CHEM+/-RT+ASCT u chorych na sALCL.

Tabela 18.

Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT+ASCT u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	wydatek w 3 rok BIA	Koszt terapii w okresie 3 letnim
1 rok	69 474,51	11 885,16	7 919,89	89 279,56
2 rok		69 474,51	11 885,16	81 359,68
3 rok			69 474,51	69 474,51

Źródło: opracowanie własne

Z uwagi na bardzo krótką medianę przeżycia (na podstawie *Martinez 2013* około 2,6 miesiąca [16]) i zakładany równomierny koszt leczenia w okresie przeżycia, kalkulację kosztów dla grupy chorych leczonych paliatywnie wykonano w całości w jednym roku analizy BIA dla chorych, którzy rozpoczynają to leczenie w danym roku. Koszt leczenia paliatywnego (tabela poniżej) przemnożono przez odsetek chorych stosujących to leczenie w danym scenariuszu analizy (rozdział 24.), a następnie zsumowano z kosztami pozostałych terapii, wyznaczając w ten sposób całkowity koszt leczenia chorych w danym scenariuszu analizy. W oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych przyjęto, że opieka paliatywna u chorych na HL i sALCL jest taka sama, w związku z czym jej koszt jest taki sam. Koszt ten przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Koszty ponoszone na opiekę paliatywną u chorych na HL i sALCL (PLN)

oczekiwana długość życia chorych (tygodnie)	tygodniowy koszt leczenia (PLN)	koszt leczenia w ciągu roku (PLN)
11,31	188,71	2 133,42

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. Koszt ponoszony w leczeniu chłoniaka Hodgkina

2.6.2.1. Koszt leku Adcetris®

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

Tabela 20.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Tabela 21.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6.2.2. Koszt leku Adcetris® przy uwzględnieniu RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 22.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 23.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.6.2.3. Koszt podania leku Adcetris®

Wszelkie założenia dotyczące liczby stosowanych cykli w terapii są analogiczne jak w przypadku *Analizy ekonomicznej* [13].

Tabela 24.

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

2.6.2.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia BV

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

Tabela 25.

Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekiem Adcetris®

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 2 do zarządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. [37]

2.6.2.5. Koszty allo-SCT

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

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

Tabela 26.

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [38]

Średni koszt terapii ważony odsetkami chorych, u których stosuje się odpowiedni schemat kondycjonowania (przyjęty w oparciu o opracowanie wykonane w *Analizie ekonomicznej*) przedstawiono w tabeli poniżej (koszty substancji zostały określone na podstawie cen zawartych w katalogu chemioterapeutyków z Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącym listy leków refundowanych).

Tabela 27.

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

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

*TBI – ang. *total body irradiation*

Źródło: opracowanie własne

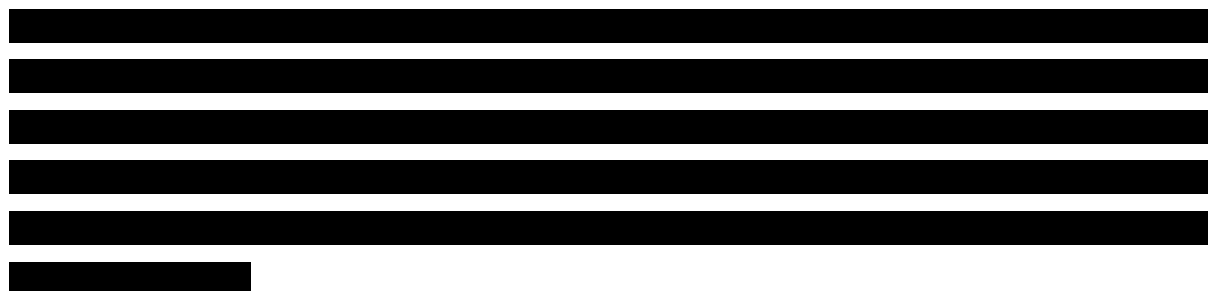


Tabela 28.

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

	Odsetek zabiegów	Mediana dni hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)	Koszt ważony (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	■	42,00	144 869,97	■
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	■	48,00	278 199,68	

Źródło: opracowanie własne na podstawie statystyk JGP oraz Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach [23 17]



W przypadku leczenia BV uwzględniono wyniki badań włączonych do analizy podstawowej w *Analizie klinicznej*. [redacted]

[redacted]

2.6.2.6. Koszty immunosupresji

Koszt immunosupresji przeprowadzanej w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* - GVHD) po przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych wyznaczony został na podstawie kalkulacji przedstawionych w *Analizie ekonomicznej* i przedstawiony został w poniższej tabeli.

Tabela 29.

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

Schemat	Koszt łączny (PLN)	Udział technologii	Długość trwania leczenia	Koszt ważony (PLN)
Ciclosporinum	9 847,98	34%	183 dni	10 364,88
Ciclosporinum + Methotrexatum	10 181,42	47%	183 dni (cyklosporyna), 4 dni (metotreksat)	
Ciclosporinum + Mycophenolate mofetil	11 742,46	19%	183 dni (cyklosporyna), 100 dni (MMF)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ [19]

2.6.2.7. Koszt radioterapii

Koszt radioterapii oraz odsetek chorych stosujących radioterapię (RT) w ramach obecnego leczenia ratunkowego wyznaczony został na podstawie kalkulacji przedstawionych w *Analizie ekonomicznej* i przedstawiony został w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Koszt całkowity radioterapii

Rodzaj radioterapii	Koszt całkowity (PLN)	
RT radykalna	14 995,50	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Analizy ekonomicznej*

2.6.2.8. Koszt chemioterapii w leczeniu ratunkowym

Ocena zużycia zasobów i ich wycena w obrębie stosowania chemioterapii w leczeniu chłoniaka Hodgkina przeprowadzona została w oparciu o wyniki *Analizy klinicznej* oraz na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, którego celem w tym zakresie było określenie częstości stosowania wskazanych schematów chemioterapeutycznych wykorzystywanych w opisywanym wskazaniu. Poniższa tabela przedstawia wyniki badania ankietowego, dostarczając informacji na temat odsetków chorych, u których stosowane jest leczenie z zastosowaniem danego schematu chemioterapeutycznego (wartości analogiczne do przedstawionych w *Analizie ekonomicznej*).

Tabela 31.
Odsetki chorych leczonych danymi schematami chemioterapii (po ASCT oraz bez ASCT)

Schemat chemioterapii	Odsetek chorych leczonych schematem

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

Dawkowanie poszczególnych substancji wchodzących w skład danego schematu oraz długości leczenia z ich zastosowaniem i długość trwania jednego cyklu chemioterapii

przyjęto na podstawie opracowania *Analizy ekonomicznej* (szczegółowe kalkulacje znajdują się w dołączonym kalkulatorze).

Na podstawie przyjętego dawkowania i długości leczenia przy pomocy odpowiednich substancji oraz długości trwania cyklu leczenia chemioterapią określono ogólną liczbę dawek leku w horyzoncie leczenia oraz łączną dawkę w terapii. Koszt ważony za 1 mg danej substancji obliczono na podstawie danych zamieszczonych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia dotyczącym listy leków refundowanych (lista leków stosowanych w chemioterapii) oraz danych dotyczących wielkości refundacji publikowanych przez NFZ [19, 18]. W poniższej tabeli przedstawiono natomiast całkowity koszt stosowania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych. Szczegółowe obliczenia i dane (w tym dawkowanie poszczególnych substancji) przedstawione zostały w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 32.

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

Schemat chemioterapii	Średni czas trwania terapii (tyg.)	Całkowity koszt terapii (PLN)
IGEV	12	11 547,43
GDP	18	3 213,82
GVD	12,57	16 971,51
GV	13,5	3 837,30
Gemcytabina w monoterapii	12	1 234,87
DHAP średnia	10,5	2 761,69
ICE	9	5 837,35
Bendamustyna w monoterapii	17,4	14 943,12
Średnia	12,70	8 085,50

Źródło: opracowanie własne

Ogólny koszt chemioterapii ważony udziałami odpowiednich schematów leczenia wynosi **8 085,50 PLN**. Przeciętny czas trwania terapii wyniósł około 13 tygodni (szczegółowe kalkulacje znajdują się w dołączonym do analizy kalkulatorze).

2.6.2.9. Koszt podania chemioterapii

Ustalono, że chemioterapia może być podawana w ramach wykonania świadczeń z zakresu hospitalizacji onkologicznej (w tym hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym) oraz

w ramach porad ambulatoryjnych związanych z chemioterapią. Wycenę wymienionych produktów przedstawiono w poniższej tabeli (analogicznie jak w *Analizie ekonomicznej*).

Tabela 33.
Podstawy rozliczenia poszczególnych schematów chemioterapii

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

Źródło: opracowanie własne

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

Tabela 34.
Koszt podania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych oraz średni ważony koszt podania chemioterapii

Schemat chemioterapii	Koszt podania terapii (PLN)	Odsetek stosujących	Średni koszt ważony (PLN)
██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	
██████	██████	██████	
██████	██████	██████	
██████████████████	██████	██████	
██████	██████	██████	
██████	██████	██████	
██████████████████	██████	██████	
██████████████████	██████	██████	

Źródło: opracowanie własne

2.6.2.10. Koszty diagnostyki i oceny skuteczności chemioterapii

Roczny koszt diagnostyki i oceny skuteczności leczenia chemioterapią określony został w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Koszt diagnostyki i oceny skuteczności leczenia w zakresie chemioterapii

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [36]

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

2.6.2.11. Koszty leczenia działań niepożądanych

Działania i zdarzenia niepożądane występujące w wyniku podania brentuksymabu vedotin oraz stosowania komparatorów określone zostały na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [7]. W analizie uwzględniono te działania III i IV stopnia, dla których częstość występowania dla którejkolwiek z technologii medycznych przekraczała 5% ogółu leczonych chorych. Zgodnie z wynikami zawartymi w *Analizie klinicznej* do zdarzeń tych należały: nudności i wymioty, neuropatie obwodowe, anemia, neutropenia, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna, zakażenia, duszność oraz leukopenia.

Koszt działań niepożądanych przyjęto na podstawie *Analizy ekonomicznej*. Dokładny sposób kalkulacji odsetków wraz z zakresem min i max znajduje się w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. Wspomniane wartości wykorzystane w analizie zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania działań niepożądanych dla leku Adcetris® i komparatorów

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wyników *Analizy klinicznej*

Koszty całkowite terapii zaprezentowane w tym podrozdziale uwzględniają odsetek chorych, u których obserwuje się występowanie określonych działań niepożądanych oraz długości leczenia konkretnych działań niepożądanych. Koszt leczenia działań niepożądanych (uwzględniając odsetki chorych z działaniami w poszczególnych terapiach) podsumowano w poniższej tabeli. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono natomiast w *Analizie ekonomicznej*.

Tabela 37.
Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych (PLN)

Działanie niepożądane	BV	CH+/-RT
Nudności i wymioty st. III-IV	47,71	51,44
Neuropatie obwodowe st. III-IV	17,35	0,00
Anemia st. III-IV	609,45	837,05
Neutropenia st. III-IV	433,02	445,26
Trombocytopenia st. III-IV	100,94	326,82
Gorączka neutropeniczna	0,00	420,87
Zakażenie st. III-IV	21,46	24,56
Duszność	0,00	0,00
Leukopenia	0,00	0,00
SUMA	1 229,94	2 106,02

Źródło: opracowanie własne

2.6.2.12. Leczenie po przeszczepieniu allogenicznym

Na podstawie *Analizy ekonomicznej* określono, że koszt leczenia po przeszczepieniu związany będzie z sytuacją odrzucenia przeszczepienia / choroby GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi), pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy (DLI) oraz wystąpieniem powikłań infekcyjnych. Koszty przyjęto w oparciu o *Analizę ekonomiczną* i zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 38.
Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD

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

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
dnia od wykonania przeszczepu			

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje o odsetkach chorych z określoną postacią choroby GVHD oraz o długości leczenia każdej z jej podtypów.

Tabela 39.
Odsetek chorych z określoną postacią GVHD wraz z długością leczenia

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

W przypadku konieczności pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy, procedura ta rozliczona zostanie w ramach grupy JGP bliżej opisanej w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy w ramach leczenia powikłań po allo-SCT

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

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

Poniższa tabela zawiera informacje o kosztach powikłań infekcyjnych występujących po wykonaniu allo-SCT.

Tabela 41.
Koszt powikłań infekcyjnych występujących po wykonaniu allo-SCT

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Koszt średni (PLN)
Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku > 3 dni	218	11 336,00	17 576

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

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

2.6.2.13. Koszty leczenia po progresji choroby

Na podstawie wyników badań włączonych do *Analizy klinicznej* określono, że chorzy w przypadku braku powodzenia terapii poddawani są często kilku, a nawet kilkunastu terapiom [7, 24]. W związku z tym faktem oraz w oparciu o wyniki badania ankietowego [7] przyjęto, że po wystąpieniu progresji leczenia rozpatrywanymi technologiami chory będzie przystępował do leczenia paliatywnego kolejnymi schematami chemioterapii (w tym radioterapii oraz będzie korzystał z innych świadczeń związanych z opieką paliatywną). Koszt opieki paliatywnej przyjęto zgodnie z opracowaniem *Analizy ekonomicznej*.

Tygodniowy koszt leczenia po progresji choroby określony został w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Podsumowanie tygodniowych kosztów leczenia stosowanego po progresji choroby

Zabiegi, świadczenia, leczenie	Odsetek chorych stosujących terapię	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)
CHEM+/-RT	62,24%	535,86
Radioterapia paliatywna	20,51%	29,42
Leczenie zakażeń	46,18%	5,41
Stosowanie GSF	42,92%	50,01
Przetaczanie preparatów krwiopochodnych	46,18%	28,54
Leki przeciwbólowe	52,70%	10,64
suma	n/d	659,86

Źródło: opracowanie własne

2.6.3. Koszt ponoszony w leczeniu układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek

W przypadku szacowania zużycia poszczególnych zasobów przyjmowano analogiczne założenia jak w przypadku szacunków wykonanych dla leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina (rozdział 2.6.2.), a poszczególne koszty opracowano w *Analizie ekonomicznej*.

2.6.3.1. Koszt leku Adcetris®

Dawkowanie leku Adcetris® jest analogiczne jak dla chłoniaka Hodgkina, średnią jednorazową dawkę leku określono w *Analizie ekonomicznej*. [REDACTED]

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

Tabela 43.
Koszt brentuksymabu vedotin w cyklu leczenia sALCL i koszt całkowity

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 44.
Koszt podania leku Adcetris®

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

2.6.3.2. Koszt terapii ratunkowej (CHEM+/RT)

Koszt terapii ratunkowej przyjęto na podstawie opracowania Analizy ekonomicznej. W tabelach poniżej podsumowano zużycie zasobów oraz koszty terapii rozważanych schematów ratunkowych.

Tabela 45.
Zużycie zasobów CHEM ratunkowej poprzedzającej ASCT

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

* hospitalizacja 5 dniowa

** hospitalizacja 3 dniowa

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Analizy ekonomicznej*

Tabela 46.
Podsumowanie kosztów CHEM ratunkowej

schemat	koszt leków [PLN]	koszt podania [PLN]	przyjęty udział
ICE	4 864,46	3 900,00	■
DHAP	2 169,89	3 900,00	■
ESHAP	1 273,03	6 240,00	■
średnia	2 769,13	5 243,33	n/d

Źródło: opracowanie własne

Koszty radioterapii radykalnej oraz odsetek chorych, u którego jest ona stosowana przyjęto analogicznie jak w rozdziale 2.6.2.7.

2.6.3.3. Koszt allo-SCT, immunosupresji oraz leczenia po przeszczepieniu

Na podstawie wyników badania ██████████ chorych będzie przystępowało do allo-SCT po uprzednim zastosowaniu leczenia BV. Konserwatywnie nie zakładano, że chorzy leczeni komparatorem będą przystępować do allo-SCT. Koszt allo-SCT, immunosupresji oraz leczenia po przeszczepieniu przedstawiono w rozdziałach 2.6.2.5., 2.6.2.6.

2.6.3.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszt monitorowania i skuteczności leczenia BV przyjęto analogicznie jak w rozdziale 2.6.2.4., natomiast koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia ratunkowego poprzedzającego ASCT przyjęto na podstawie rozdziału 2.6.2.10.

2.6.3.5. Koszt ASCT

Koszt ASCT składa się z kosztu świadczenia oraz kosztu schematu kondycjonującego. Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych wyznaczono w oparciu o *Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.* [38].

Tabela 47.
Koszt ASCT

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

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z założeniami *Analizy ekonomicznej* przyjęto, że najczęstszym schematem kondycjonującym jest BEAM (karmustyna+etopozyd+Ara-C+malfalan). W związku z tym w analizie uwzględniono koszt tego konkretnego schematu. Koszt schematu (wyznaczony w *Analizie ekonomicznej*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Koszt schematu BEAM

Substancja	Łączny koszt (PLN)
Karmustyna	2 352,81
Etopozyd	499,72
Cytarabina	130,60
Malfalan	1 576,53
suma	4 559,65

Źródło: opracowanie własne

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

Zgodnie z wynikami [redacted] chorych po terapii BV przystąpiła do przeszczepienia ASCT. Koszt przeszczepienia dla tego odsetka uwzględniono w analizie.

2.6.3.6. Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszt leczenia działań niepożądanych wyznaczono analogicznie jak w przypadku opracowania *Analizy ekonomicznej*. Odsetki występowania działań niepożądanych dla BV ustalono w oparciu o wyniki *Analizy klinicznej* i badania *Pro 2012*. Ponieważ do *Analizy klinicznej* nie włączono żadnych badań dla leczenia ratunkowego przed ASCT odsetki działań niepożądanych dla leczenia ratunkowego przyjęto na identycznym poziomie jak w przypadku leczenia ratunkowego w chłoniaku Hodgkina (rozdział 2.6.2.11.). Z uwagi na bardziej agresywne leczenie poprzedzające ASCT w porównaniu do allo-SCT przyjęto, że jest to rozwiązanie konserwatywne. Uwzględnione odsetki działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami (st. 3 lub 4) w terapiach sALCL

działanie niepożądane	BV	CH+/-RT
Nudności i wymioty	3,45%	3,19%
Neuropatie obwodowe	13,79%	0,00%
Anemia	6,90%	15,93%
Neutropenia	20,69%	19,16%
Trombocytopenia	13,79%	26,52%

działanie niepożądane	BV	CH+/-RT
Gorączka neutropeniczna	b/d	6,68%
Zakażenie	8,62%	10,52%
Duszność	1,72%	3,46%
Leukopenia	b/d	15,52%

Źródło: opracowanie własne

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

Tabela 50.
Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych

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

Źródło: opracowanie własne

2.6.3.7. Koszt leczenia po progresji

Koszt leczenia po progresji przyjęto analogicznie jak w przypadku opracowania dla chłoniaka Hodgkina w rozdziale 2.6.2.13.

2.7. Wartości i źródła parametrów analizy

W związku z faktem, że wyniki analizy BIA zbudowane są w oparciu o model ekonomiczny wszelkie parametry i przyjmowane założenia są analogiczne jak w dokumencie *Analizy ekonomicznej* [13].

Tabela 51.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy (lata)	3 lata	Założenie na podstawie mediany przeżycia chorych [16]
Masa ciała chorych	Tabela 61., Tabela 62.	[REDACTED]
Powierzchnia ciała chorych	1,84 m ²	Analiza ekonomiczna [13]
UCZ opakowania leku Adcetris® (fiolka 50 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba cykli podania BV w leczeniu HL oraz sALCL	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku Adcetris®	104 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ 14/2015/DGL, Informator o umowach NFZ [37, 11]
Koszt poszczególnych schematów chemioterapii	Tabela 32.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [19], Analiza kliniczna [7]
Koszt radioterapii	Tabela 30.	Załącznik nr 2 i nr 4 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [38]
Koszt podania chemioterapii	Tabela 34., Tabela 46.	Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r., Informator o umowach NFZ [36, 11]
Roczny ryczałt za diagnostykę w Programie lekowym	Tabela 25.	Zarządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. [37], założenie
Koszt diagnostyki i oceny skuteczności chemioterapii	Tabela 35.	Załącznika nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [36]
Koszt allo-SCT	Tabela 26., Tabela 27., Tabela 28.	Analiza ekonomiczna
Odsetek chorych przystępujących do allo-SCT po leczeniu BV oraz po CHEM+/-RT w leczeniu HL	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych przystępujących do ASCT po leczeniu BV oraz po CHEM+/-RT w leczeniu sALCL	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie *Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia* wnioskować można [27], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2015 jest wyższy niż na rok 2014 (przy porównywalnym budżecie na refundację) [20, 21], tendencja zwiększania budżetu w kolejnych latach prawdopodobnie zostanie utrzymana. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów ocenianych technologii medycznych). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu (RSS).

Poniższe podrozdziały zawierają informacje o wielkości inkrementalnych kosztów (zmianie w wysokości kosztów, która nastąpi w związku z zaistnieniem scenariusza nowego zamiast istniejącego), o wysokości całkowitych kosztów ponoszonych na leczenie rozpatrywanej populacji w scenariuszu nowym i istniejącym w horyzoncie analizy oraz informacje o wysokości aktualnie ponoszonych kosztów.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę średnią liczbę zachorowań. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego (2.5.4.1.).

Tabela 52.

Aktualne wydatki budżetowe w populacji wskazanej we wniosku (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

Mając na uwadze wysokie koszty terapii przyjęto, że niewielu chorych może obecnie stosować terapię. Z uwagi na fakt, że analiza wykonana została z perspektywy płatnika publicznego przyjęto, że koszt leku jest zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS – jednoczesne obniżenie ceny efektywnej dla świadczeniodawcy oraz ustalenie limitu fiolek refundowanych, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 53.
Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

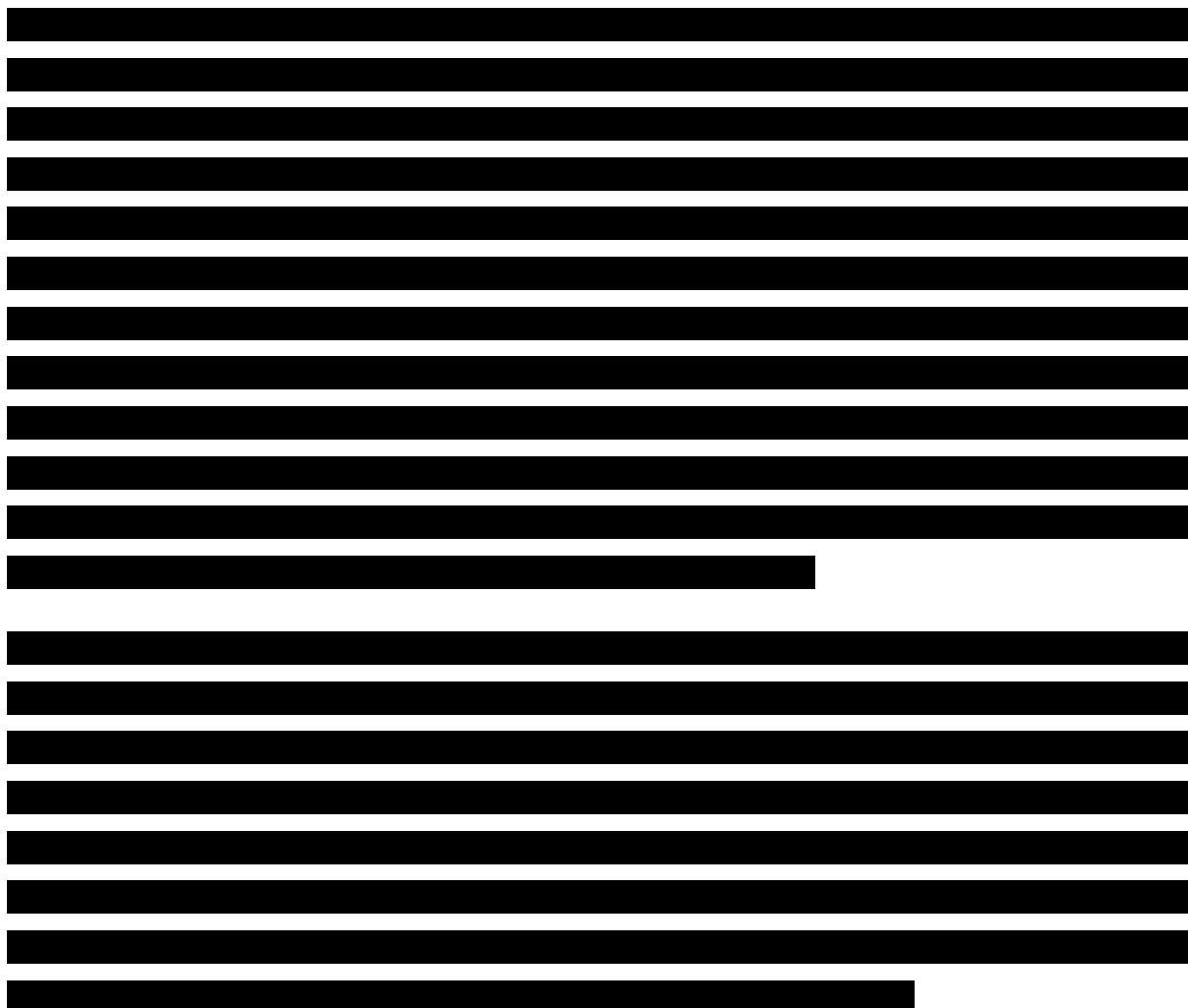
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	█	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 54.
Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

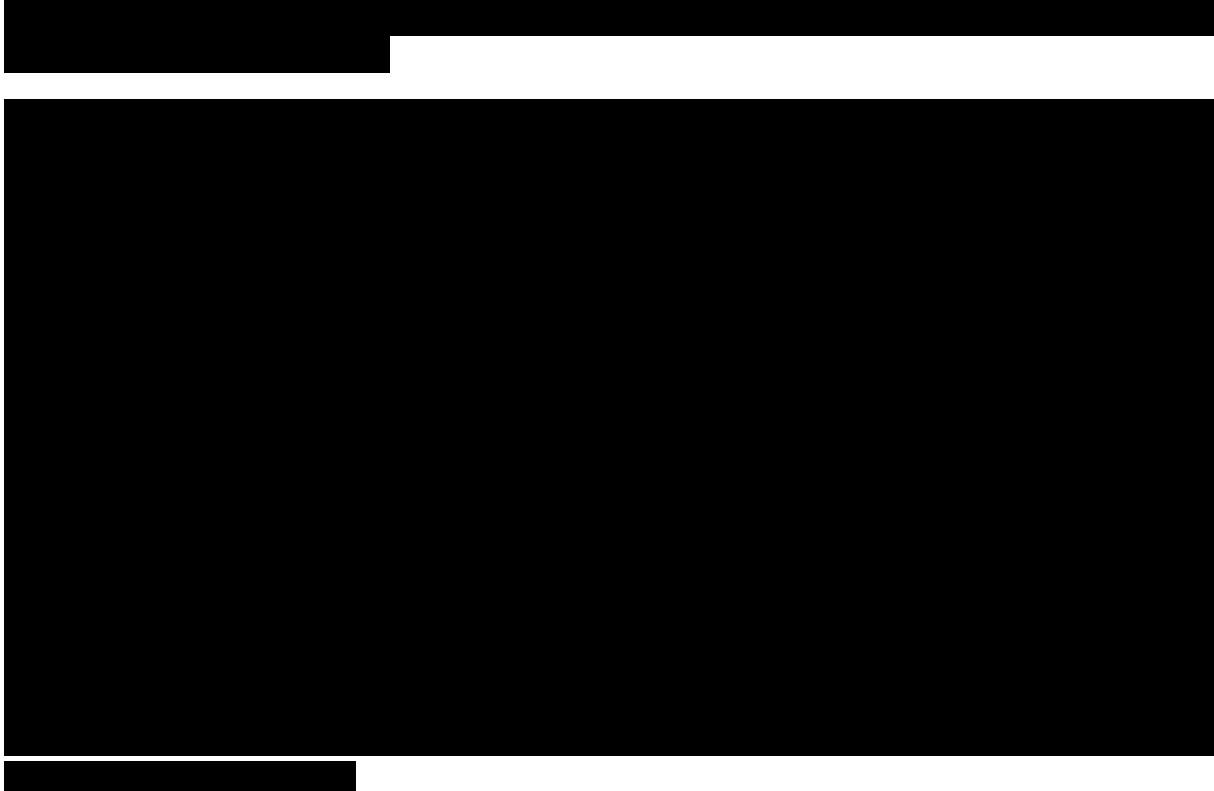
Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Całkowite koszty różniące									
Minimalny	5 110 220	7 275 267	8 167 095	23 130 066	31 096 117	31 991 213	18 019 846	23 820 850	23 824 118
Prawdopodobny	10 394 777	14 849 455	16 668 370	45 663 081	61 735 049	63 767 967	35 268 304	46 885 594	47 099 597
Maksymalny	16 731 131	23 939 507	26 829 926	72 286 219	97 982 206	101 048 252	55 555 088	74 042 699	74 218 326

Źródło: opracowanie własne



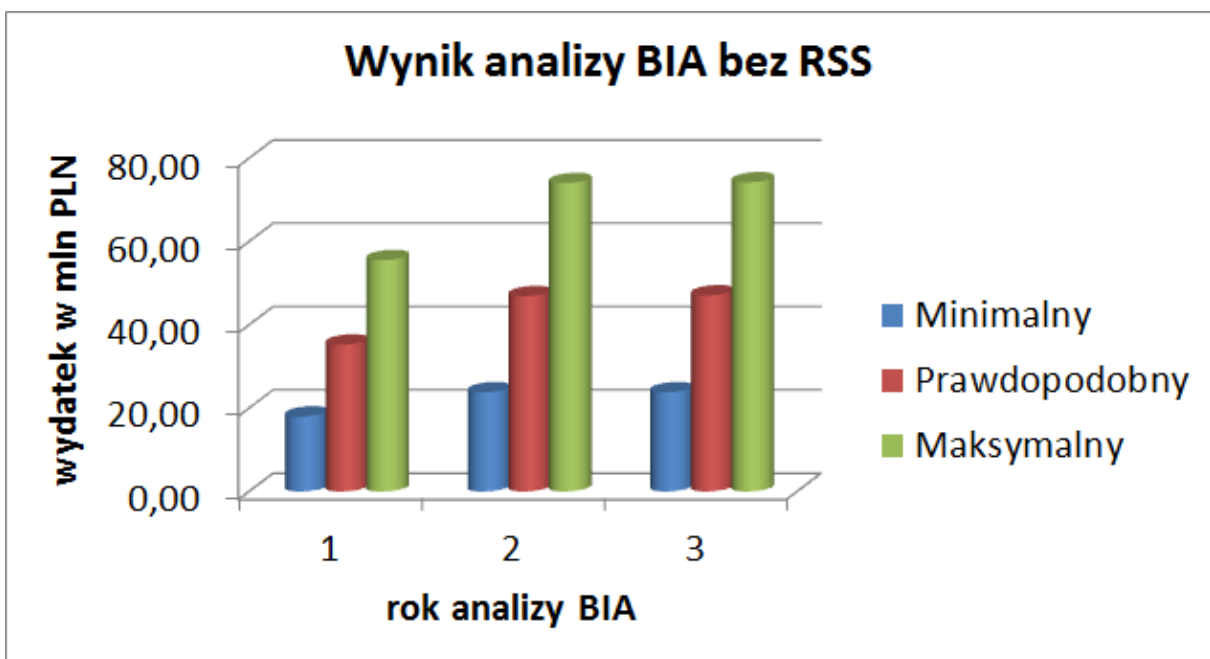
Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

Rysunek 6.



Rysunek 7.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) w wariancie bez RSS (PLN)



Źródło: opracowanie własne

3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Zakres zmienności		Źródło danych
	min	max	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt CHEM ratunkowej w leczeniu HL	1 235 PLN	16 972 PLN	Analiza ekonomiczna [13]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji, w ramach *programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Adcetris®, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Nawrotowy i oporny na leczenie chłoniak Hodgkina oraz układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek odznaczają się niekorzystnym rokowaniem dla chorego. Obecnie stosowane leczenie w zdecydowanej większości nie daje chorym szansy na długotrwałą remisję choroby i nie może zostać uznane za jakkolwiek satysfakcjonujące. Brentuksymab vedotin jest lekiem, który daje szansę na długotrwałą remisję oraz przypuszczalnie pełne wyleczenie chorego zarówno, gdy stosowany jest jako samodzielna terapia, jak i w przypadku gdy po leczeniu wykonane zostaje przeszczepienie. Terapia lekiem przedłuża życie chorych i poprawia jego jakość [13]. W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono akceptowalny poziom bezpieczeństwa leku [7].

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 58.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 58.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Tak/Nie*
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak/Nie**
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

*Rozważana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych w rozważanej populacji. Dla autorów opracowania nie jest jednak jasnym stwierdzenie „grup społecznie upośledzonych” oraz czy do takiej grupy powinno się zaliczać chorych w rozważanej populacji.

**W populacji docelowej istnieje duża grupa chorych, która nie odpowiada na leczenie ratunkowe. W związku z tym, chorzy ci nie mają szansy na otrzymanie skutecznej terapii.

Źródło: opracowanie własne

6.Założenia i ograniczenia

[Redacted content]

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu brentuksymabu vedotin (Adcetris®) do finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika, który jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Należy jednak pamiętać, że obecnie stosowane leczenie w zdecydowanej większości nie daje chorym szansy na długotrwałą remisję choroby i nie może zostać uznane za jakkolwiek satysfakcjonujące.

Brentuksymab vedotin jest lekiem, który daje szansę na długotrwałą remisję oraz przypuszczalnie pełne wyleczenie chorego zarówno, gdy stosowany jest jako samodzielna terapia, jak i w przypadku gdy po leczeniu wykonane zostaje przeszczepienie. Terapia lekiem przedłuża życie chorych i poprawia jego jakość. Jego refundacja przyczyni się zatem do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

Lek Adcetris® jest lekiem sierocym. Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w analizie do leczenia kwalifikowałaby się prawdopodobnie nie więcej niż 150 chorych rocznie. Wysokie koszty ponoszone na badania i rozwój w przeliczeniu na chorego (związane z niewielką populacją chorych kwalifikujących się do leczenia) przekładają się na wyższe ceny leków w stosunku do innych leków stosowanych w „chorobach powszechnych”. W świetle

powyższych faktów oraz wyników *Analizy ekonomicznej*, które są bliskie progowi opłacalności, należy uznać koszty terapii brentuksymabem vedotin za akceptowalne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Adcetris® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [19]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 59.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie wielkości populacji chorych na HL od 12 roku życia, w której BV może zostać zastosowany	20
Tabela 2. Liczba rocznych zachorowań na obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T (C84) w populacji powyżej 12 r.ż. Polsce w horyzoncie analizy BIA.....	22
Tabela 3. Oszacowanie wielkości populacji chorych na sALCL od 12 roku życia, w której BV może zostać zastosowane.....	22
Tabela 4. Oszacowanie łącznej populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	23
Tabela 5. Rozpowszechnienie technologii medycznych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina w scenariuszu istniejącym.....	25
Tabela 6. Rozpowszechnienie technologii medycznych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie sALCL w scenariuszu istniejącym.....	25
Tabela 7. Technologie medyczne stosowane w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina w scenariuszu istniejącym	26
Tabela 8. Technologie medyczne stosowane w populacji chorych na nawrotowego i opornego na leczenie sALCL w scenariuszu istniejącym.....	26
Tabela 9. Rozpowszechnienie technologii medycznych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina w scenariuszu istniejącym.....	27
Tabela 10. Koszty ponoszone w terapii BV w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	30
Tabela 11. Koszty ponoszone w terapii BV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	30
Tabela 12. Koszty ponoszone na lek Adcetris® w terapii BV u chorych na HL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	31
Tabela 13. Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT u chorych na HL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	31
Tabela 14. Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT+allo-SCT u chorych na HL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	32
Tabela 15. Koszty ponoszone w terapii BV u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	32

Tabela 16. Koszty ponoszone na lek Adcetris® w terapii BV u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	32
Tabela 17. Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	33
Tabela 18. Koszty ponoszone w terapii CHEM+/-RT+ASCT u chorych na sALCL w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	33
Tabela 19. Koszty ponoszone na opiekę paliatywną u chorych na HL i sALCL (PLN)	34
Tabela 20. Cena leku Adcetris® (PLN).....	34
Tabela 21. Koszt brentuksymabu vedotin w cyklu leczenia i koszt całkowity	34
Tabela 22. Suma zrefundowanych opakowań leku Adcetris® (HL i sALCL)	36
Tabela 23. Średni koszt fiołki brentuksymabu vedotin, koszt w cyklu leczenia i koszt całkowity przy uwzględnieniu RSS	37
Tabela 24. Koszt podania leku Adcetris®	37
Tabela 25. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekiem Adcetris®	38
Tabela 26. Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT	38
Tabela 27. Podsumowanie danych i kosztów dotyczących schematów kondycjonowania w ramach allo-SCT.....	39
Tabela 28. Koszt przeprowadzenia allo-SCT dla dawców spokrewnionych i niespokrewnionych według statystyk JGP	39
Tabela 29. Koszty immunosupresji w profilaktyce wystąpienia GVHD po allo-SCT w perspektywie płatnika publicznego	40
Tabela 30. Koszt całkowity radioterapii.....	41
Tabela 31. Odsetki chorych leczonych danymi schematami chemioterapii (po ASCT oraz bez ASCT)	41
Tabela 32. Całkowity koszt leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego.....	42
Tabela 33. Podstawy rozliczenia poszczególnych schematów chemioterapii	43
Tabela 34. Koszt podania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych oraz średni ważony koszt podania chemioterapii	43
Tabela 35. Koszt diagnostyki i oceny skuteczności leczenia w zakresie chemioterapii.....	44
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych dla leku Adcetris® i komparatorów	45

Tabela 37. Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych (PLN)	46
Tabela 38. Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD	46
Tabela 39. Odsetek chorych z określoną postacią GVHD wraz z długością leczenia	47
Tabela 40. Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy w ramach leczenia powikłań po allo-SCT	47
Tabela 41. Koszt powikłań infekcyjnych występujących po wykonaniu allo-SCT	47
Tabela 42. Podsumowanie tygodniowych kosztów leczenia stosowanego po progresji choroby	48
Tabela 43. Koszt brentuksymabu vedotin w cyklu leczenia sALCL i koszt całkowity.....	49
Tabela 44. Koszt podania leku Adcetris®	49
Tabela 45. Zużycie zasobów CHEM ratunkowej poprzedzającej ASCT.....	50
Tabela 46. Podsumowanie kosztów CHEM ratunkowej	50
Tabela 47. Koszt ASCT	51
Tabela 48. Koszt schematu BEAM	52
Tabela 49. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami (st. 3 lub 4) w terapiach sALCL	52
Tabela 50. Podsumowanie kosztu leczenia działań niepożądanych	53
Tabela 51. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	54
Tabela 52. Aktualne wydatki budżetowe w populacji wskazanej we wniosku (PLN)	56
Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS.....	57
Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	58
Tabela 55. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	61
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości w wersji z RSS.....	62
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości w wersji bez RSS.....	62
Tabela 58. Aspekty społeczne i etyczne	65
Tabela 59. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	70
Tabela 60. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	72
Tabela 61. Dawkowanie BV w zależności od masy ciała chorych na HL	72
Tabela 62. Dawkowanie BV w zależności od masy ciała chorych na sALCL	72

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	16
Rysunek 2. Schemat wyznaczenia populacji chorych na HL kwalifikujących się do zastosowania BV.....	18
Rysunek 3. Schemat wyznaczenia populacji chorych na sALCL kwalifikujących się do zastosowania BV.....	18
Rysunek 4. Roczna zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce - dane historyczne ..	19
Rysunek 5. Roczna zachorowalność na obwodowego i skórniego chłoniaka z komórek T w Polsce - dane historyczne	21
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) w wariancie z RSS (PLN).....	60
Rysunek 7. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) w wariancie bez RSS (PLN)	60

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Ansell S., *Hodgkin Lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management*, Am. J. Hematol 2012, 87:1097–1103
 3. Armitage J., *Early-Stage Hodgkin's Lymphoma*, N Engl J Med 2010; 363:653-62
 4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf (data dostępu 03.03.2015)
 5. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 6. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., *Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease*, N Engl J Med 2003;348:2386-95
 7. ██████████ *Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek - analiza kliniczna*
 8. Estymator, *Waga i nadwaga Polaków*, http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf (data dostępu 10.01.2015 r.)
 9. Falini B., Pileri S., Zinzani P., *ALK1 Lymphoma: Clinico-Pathological Findings and Outcome*, Blood 1999, 93 (8): 2697-2706
 10. Gascoyne R., Aoun P., Wu D., *Prognostic Significance of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Protein Expression in Adults With Anaplastic Large Cell Lymphoma*, Blood 1999, 93 (11): 3913-3921
-

-
11. Informator o umowach NFZ na rok 2015
 12. Instytut Matki i Dziecka, siatki centylowe, http://www.wczp-lodz.pl/Dokumenty/siatki_centylowe.pdf (data dostępu 10.01.2015 r.)
 13. ██████████ Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek – analiza ekonomiczna
 14. Krajowy Rejestru Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/> (data dostępu 10.01.2015 r.)
 15. Kuruvilla J., Keating A., Crump M., *How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*, Blood 2011, 117(16): 4208-4217
 16. Martinez C., Canals C., Sarina B. i in., *Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation*, Annals of Oncology 2013, 24(9): 2430–2434
 17. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP
 18. Narodowy Fundusz Zdrowia, Dane refundacyjne NFZ styczeń-grudzień 2014r.
 19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
 20. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2014 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (z późniejszymi zmianami)
 21. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z
-

dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok

22. Pro B., Advani R., Brice P. i in., Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study, *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30 (18): 2190-2196
 23. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach, ABC przeszczepiania szpiku, Grudzień 2010, <http://www.rckik-kielce.com.pl/inf/images/katalog.pdf> (data dostępu 5.02.2015 r.)
 24. Rothe A., Sasse S., I in., *Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30_ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience*, *Blood* 2012, 120(7): s. 1470-1472
 25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 26. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M., *Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial*, *Lancet* 2002; 359: 2065–71
 27. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 rok
 28. Sureda A., Constans M., Iriondo A., *Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse*, *Annals of Oncology* 16: 625–633, 2005
 29. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
-

-
30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
 31. Vose J., Armitage J., Weisenburger D., *International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes*, Journal of Clinical Oncology 2008, 26 (25): 4124-4130
 32. Walewski J., *Nowotwory układu chłonnego*, Warszawa 2011, 1-256
 33. Younes A., Gopal A.K., I in., *Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30(18): s. 2183-2189
 34. Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 35. Zarządzenia Prezesa NFZ 15/2014/DGL z dnia 7 kwietnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 36. Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (z późniejszymi zmianami)
 37. Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 38. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)
-