

**Brentuksymab vedotin (Adcetris®)
w leczeniu chłoniaka Hodgkina
i układowego chłoniaka anaplastycznego
z dużych komórek
Analiza wpływu na budżet**



Warszawa
Marzec 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, budowa modelu, raport końcowy, formułowanie wniosków.
- [REDACTED] gromadzenie danych kosztowych.
- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

[REDACTED]

SAMPI RESEARCH Sp. z o. o
ul. Zbożowa 22 D, 20-827 Lublin

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1 CEL ANALIZY	8
2 METODY.....	10
2.1 Perspektywa analizy.....	10
2.2 Horyzont czasowy	10
2.3 Epidemiologia	10
2.3.1 Chłoniak Hodgkina.....	10
2.3.2 Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	16
2.4 Populacja docelowa	18
2.4.1 Populacja 1: chłoniak Hodgkina - nawrotowy lub oporny na leczenie, po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT).....	20
2.4.2 Populacja 2: chłoniak Hodgkina - nawrotowy lub oporny na leczenie, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia	22
2.4.3 Populacja 3: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL) - nawrotowy lub oporny na leczenie	23
2.4.4 Sumaryczna populacja docelowa.....	25
2.5 Dynamika wchodzenia chorych do programu lekowego	25
2.6 Koszty terapii	26
2.6.1 Koszt nabycia substancji czynnej	26
2.6.2 Koszty podania substancji czynnej.....	29
2.6.3 Koszty monitorowania leczenia.....	29
2.6.4 Koszty działań niepożądanych	29
2.6.5 Dyskontowanie	30
3 WYNIKI	31
3.1 Scenariusz istniejący	31
3.2 Scenariusz nowy - podstawowy.....	32

3.3 Scenariusz nowy - minimalny	37
3.4 Scenariusz nowy - maksymalny	41
4 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE.....	45
5 WNIOSKI.....	46
6 ANEKS.....	48
SPIS TABEL	53
SPIS RYCIN	55
PIŚMIENNICTWO	56

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
HL	chłoniak Hodgkina
JGP	system rozliczeń poprzez Jednородne Grupy Pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
sALCL	układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. <i>systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma</i>)

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu Adcetris® (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego leczenia chłoniaków CD30+.

Metody

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią trzy subpopulacje chorych: (1) z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT), (2) z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, (3) z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL).

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta, w 6-letnim horyzoncie czasowym niezbędnym do ustalenia stanu równowagi. Za źródła danych posłużyły: polskie i światowe badania epidemiologiczne, Krajowy Rejestr Nowotworów, opinie polskich ekspertów klinicznych, badania II fazy, badania obserwacyjne, statystyki JGP oraz katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Wyniki

Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+” będzie rosła od ok. █ w 2014 roku, poprzez ok. █, aż do ustabilizowania się na poziomie ok. █ od 2017 roku. Obie populacje pacjentów z chłoniakiem Hodgkina będą stanowiły ponad 90% z całkowitej liczby chorych wchodzących do programu. Zapotrzebowanie na brentuksymab ustabilizuje się na poziomie ok. █ osoboterapii w 2018 roku (█).

Koszty refundacji brentuksymabu będą rosły od ok. █ zł w 2014 roku, do ok. █ mln zł w 2016 roku i ustabilizują się na poziomie ok. █ mln zł od 2018 roku.

Pozostałe koszty medyczne (koszty podania leku, koszty monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych; █ zł, po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w 2018

roku) będą stanowiły niewielką część całkowitych kosztów programu lekowego (ok. ■■■ mln zł od 2018 roku).

Wydatki pacjentów będą wynikały ze współpłacenia za leki w ramach leczenia części działań niepożądanych i będą na zanedbywalnym poziomie – w sumie ■■■■ zł.

Ponieważ brentuksymab vedotin jest dodatkową opcją terapeutyczną, dla pacjentów dla których alternatywą było już tylko leczenie paliatywne, nie wydaje się aby lek ten zastępował jakieś inne formy leczenia i z tego tytułu przynosił oszczędności. Oszacowane koszty programu są jednocześnie kosztami inkrementalnymi jego wprowadzenia.

Wnioski

Wprowadzenie programu lekowego leczenia chłoniaków CD30+ będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi, ale zapewni dostęp do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej wąskiej grupie najbardziej potrzebujących chorych ze złym rokowaniem.

Słowa kluczowe

brentuksymab vedotin, Adcetris®, analiza wpływu na budżet płatnika, chłoniak Hodgkina, układowy chłoniak anaplastyczny z komórek T

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu brentuksymab vedotin (Adcetris®) w ramach programu lekowego leczenia chłoniaków CD30+.

Populację docelową w programie lekowym oraz analizie wpływu na budżet stanowią trzy subpopulacje chorych: (1) z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT), (2) z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, (3) z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL).

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina: (1) po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT), (2) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia (3) pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL).
Interwencja (I)	Brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.
Komparator (C)	leczenie objawowe wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych; • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; • aspekty etyczne i społeczne.
Perspektywa analizy	NFZ, pacjenta
Horyzont czasowy analizy	Lata 2014-2019 (czas do momentu ustalenia stanu równowagi)
Porównywane scenariusze	<ul style="list-style-type: none"> • scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji Adcetris® • scenariusz nowy – po wprowadzeniu Adcetris® do programu lekowego

2 METODY

2.1 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia.

Brentuksymab vedotin ma być podawany w ramach programu lekowego. Zidentyfikowano koszty, które mogą być ponoszone przez pacjentów – związane ze współpłaceniem za leki refundowane stosowane w leczeniu niektórych działań niepożądanych terapii brentuksymabem. W związku z tym przeprowadzono dodatkowo analizę z perspektywy pacjenta.

2.2 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres sześciu lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego. Jest to czas niezbędny do ustalenia stanu równowagi. Na potrzeby analizy założono, że będzie to okres od 2014 roku do 2019 roku.

2.3 Epidemiologia

2.3.1 Chłoniak Hodgkina

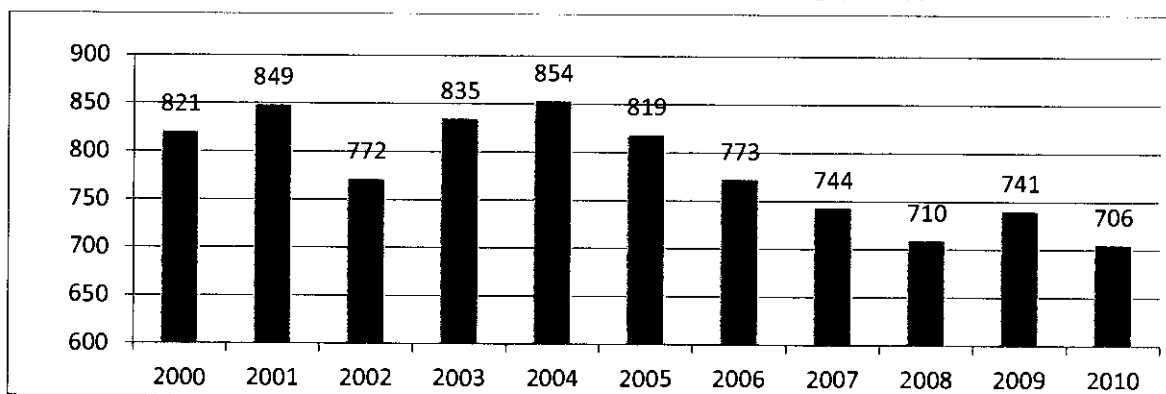
Chłoniak Hodgkina jest stosunkowo rzadkim schorzeniem onkologicznym. Szacuje się, że na świecie w ciągu roku odnotowuje się ok. 40 tys. zachorowań u mężczyzn i około 27 tys. zachorowań u kobiet.¹ Częstość występowania wynosi 2/100 000 osób.²

Chłoniak Hodgkina występuje nieco częściej wśród mężczyzn; w zależności od regionu wskaźnik mężczyźni/kobiety wynosi 1,5-2. HL stanowi zaledwie 0,5% zachorowań na nowotwory złośliwe i 0,4% zgonów oraz około 10% zachorowań na chłoniaki w krajach rozwiniętych.

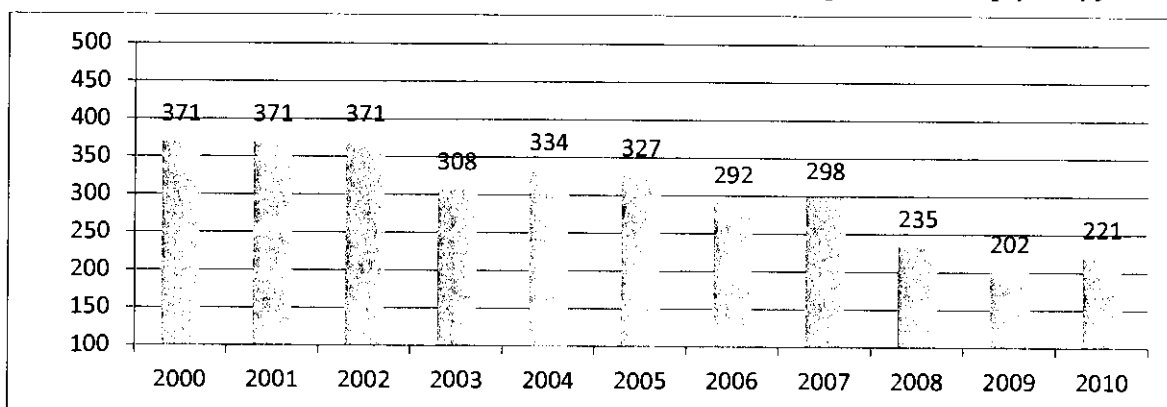
W krajach wysoko rozwiniętych najwięcej zachorowań występuje między 25. i 30. oraz 50. i 55. rokiem życia. W krajach nisko rozwiniętych ogólna zachorowalność jest niższa i nie wykazuje korelacji z wiekiem chorych, a także występuje więcej zachorowań u dzieci płci męskiej i młodocianych poniżej 15. roku życia.¹

W Polsce, precyzyjne dane na temat zachorowań na chłoniaka Hodgkina można znaleźć w Krajowym Rejestrze Nowotworów (Ryc. 1, Tab. 2). W 2010 roku zanotowano 706 zachorowań (343 u mężczyzn i 363 u kobiet), a liczba zgonów wyniosła 221 (odpowiednio 111 i 110; Ryc. 2). W Polsce, zachorowania na chłoniaka Hodgkina stanowią ok. 20% zachorowań na chłoniaki w ogóle (Ryc. 3). Zapadalność na HL ma wyraźną tendencję zniżkową (Tab. 3, Ryc. 4, Ryc. 5). Około 89% zachorowań dotyczy osób dorosłych (Tab. 4).

Ryc. 1. Liczba zachorowań na chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C.81) w Polsce w latach 2000-2010 (źródło: dane Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/>).



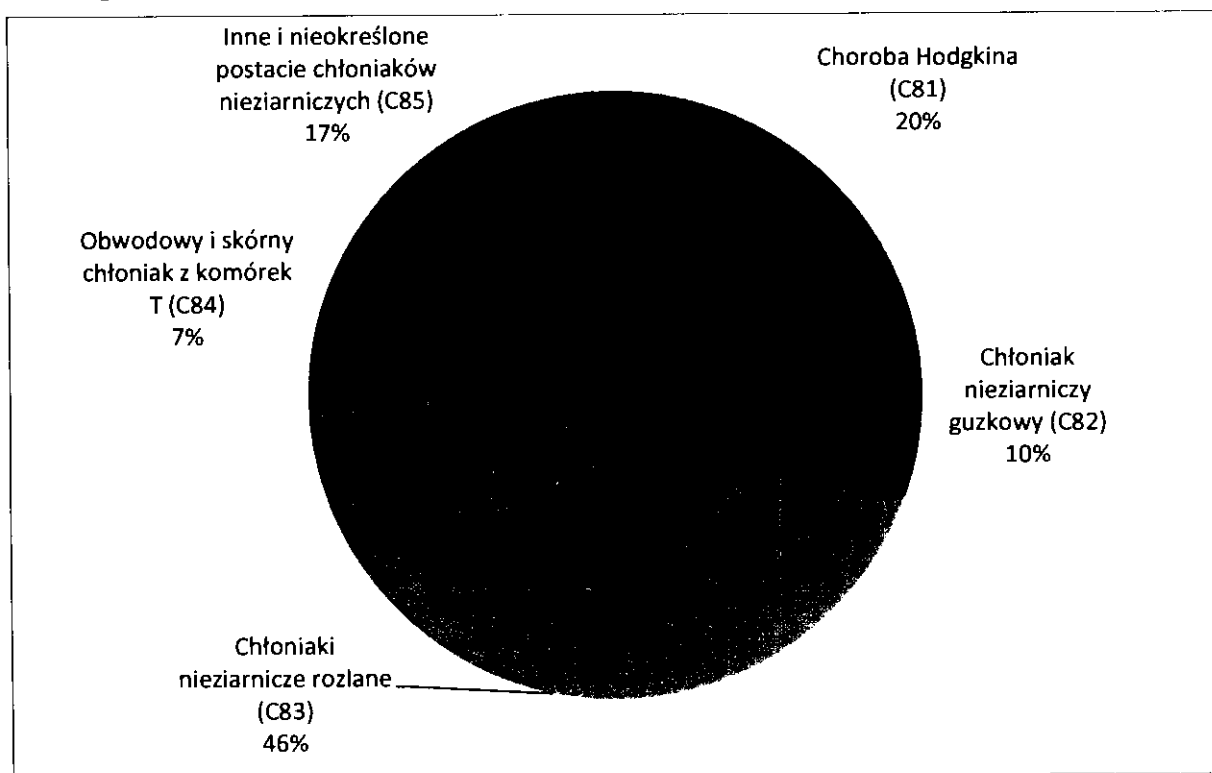
Ryc. 2. Liczba zgonów spowodowanych chłoniakiem Hodgkina (ICD-10 C.81) w Polsce w latach 2000-2010 (źródło: dane Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/>).



Tab. 2. Chłoniaki w Polsce: udział poszczególnych podtypów wg ICD10 (opracowanie własne na podstawie danych KRN za 2010 rok).

ICD 10	Rozpoznanie	Mężczyźni	Kobiety	Razem	%
C81	Choroba Hodgkina	343	363	706	20,5%
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	162	181	343	10,0%
C83	Chłoniaki nieziarniczne rozlane	825	752	1577	45,8%
C84	Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	140	86	226	6,6%
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	290	301	591	17,2%
	Chłoniaki nieziarniczne (C82-C85)	1417	1320	2737	79,5%
	Chłoniaki razem (C81-C85)	1760	1683	3443	100%

Ryc. 3. Chłoniaki w Polsce: udział poszczególnych podtypów wg ICD10 (opracowanie własne na podstawie danych KRN za 2010 rok).



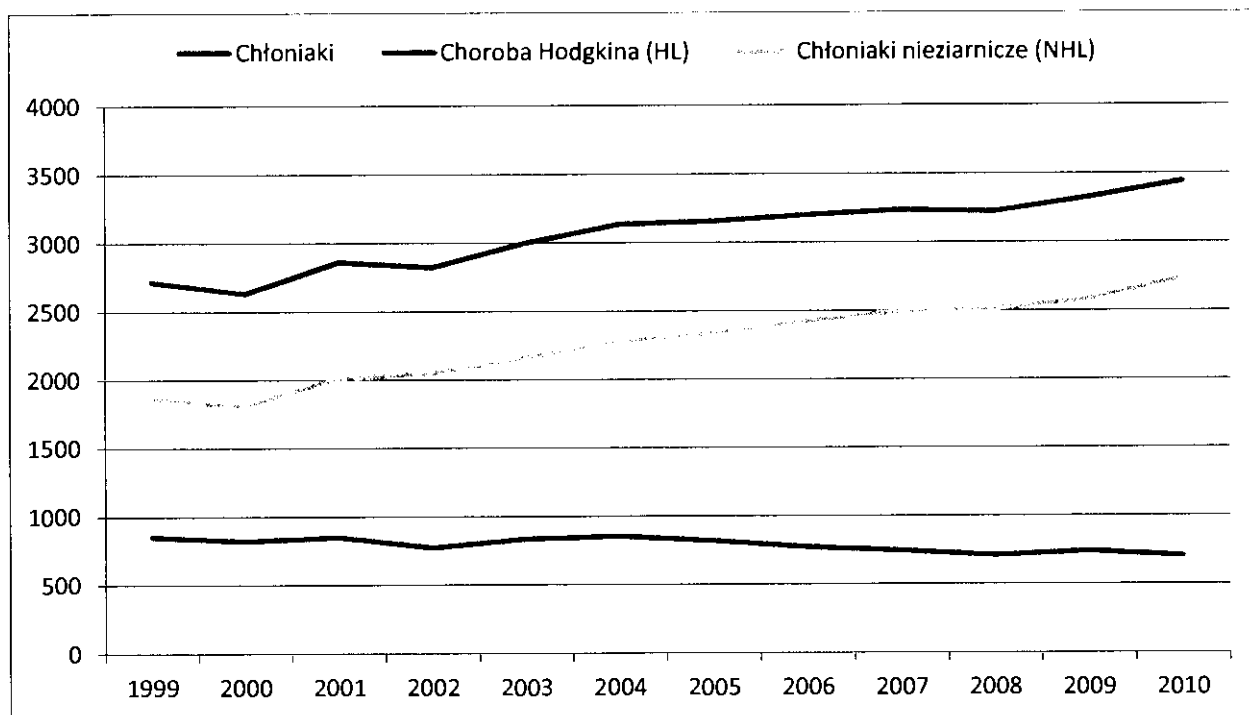
Tab. 3. Liczba rozpoznań chłoniaków wg kategorii ICD10 w Polsce w latach 1999-2010 (na podstawie danych KRN).

ICD10	Rozpoznanie	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Meżczyźni													
C81	Choroba Hodgkina	448	430	473	390	449	436	424	388	363	362	391	343
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	70	113	105	135	117	90	96	125	114	119	126	162
C83	Chłoniaki nieziarniczne rozlane	250	283	292	355	424	518	603	648	730	727	728	825
C84	Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T	105	57	93	72	74	77	101	92	101	119	106	140
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	594	535	579	571	562	514	442	394	377	327	353	290
Kobiety													
C81	Choroba Hodgkina	404	391	376	382	386	418	395	385	381	348	350	363
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	76	82	86	109	121	90	123	132	123	128	170	181
C83	Chłoniaki nieziarniczne rozlane	211	219	252	260	336	463	494	559	637	668	704	752
C84	Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T	77	42	64	40	48	59	62	53	56	64	76	86
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	481	479	540	506	483	469	415	423	353	361	321	301
Razem													
C81	Choroba Hodgkina	852	821	849	772	835	854	819	773	744	710	741	706
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343
C83	Chłoniaki nieziarniczne rozlane	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577
C84	Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T	182	99	157	112	122	136	163	145	157	183	182	226
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	1075	1014	1119	1077	1045	983	857	817	730	688	674	591
Chłoniaki nieziarniczne (C82-C85)		1864	1810	2011	2048	2165	2280	2336	2426	2491	2513	2584	2737
Chłoniaki, razem (C81-C85)		2716	2631	2860	2820	3000	3134	3155	3199	3235	3223	3325	3443

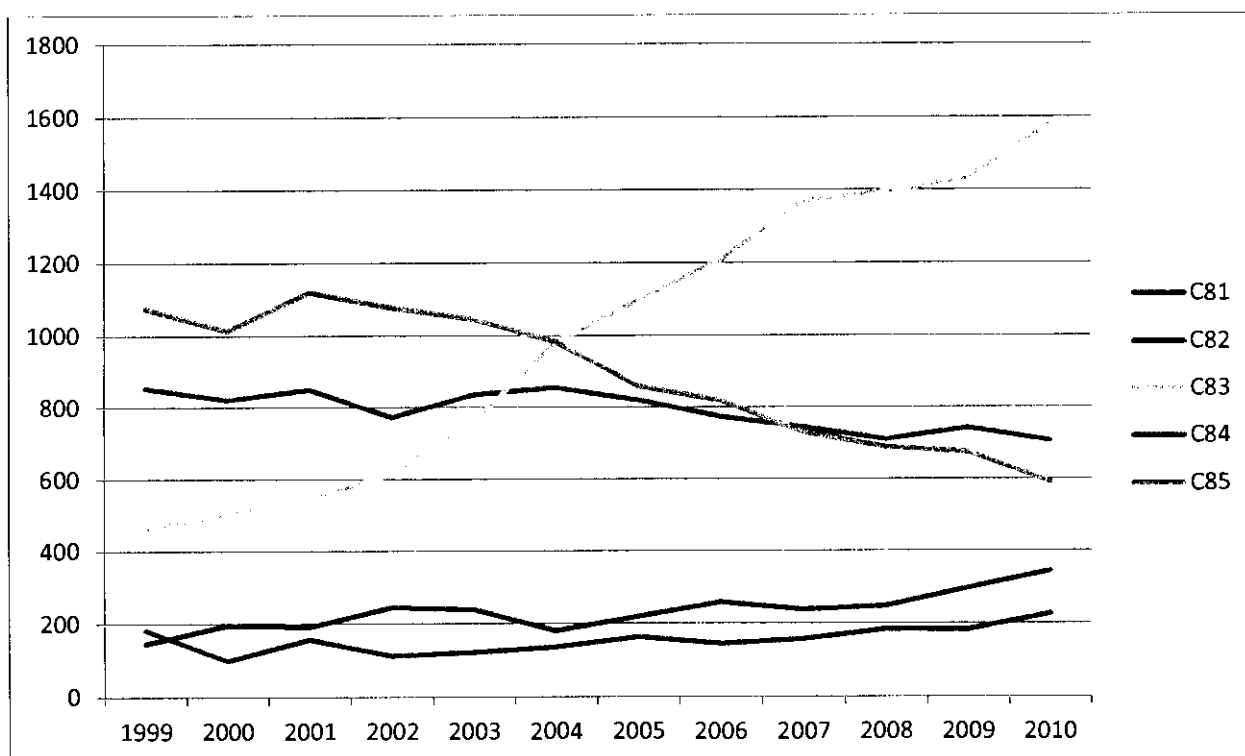
Tab. 4. Liczba rozpoznań chłoniaków wg kategorii ICD10 oraz grupy wiekowej w Polsce w roku 2010 (na podstawie danych KRN).

ICD 10		Grupa wiekowa																	Razem
		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	
Mężczyźni																			
C81	3	6	5	18	47	42	44	19	28	26	32	21	17	11	12	7	1	4	343
C82	0	1	1	0	1	2	5	8	11	14	15	22	26	20	18	10	4	4	162
C83	0	12	8	4	10	18	18	28	28	37	68	108	108	92	109	102	56	19	825
C84	0	0	1	2	1	5	6	5	5	9	12	30	23	10	12	12	6	1	140
C85	0	2	1	3	4	7	5	4	6	12	31	35	39	32	39	38	21	11	290
Kobiety																			
C81	0	3	7	37	51	54	59	36	14	12	19	16	20	11	5	13	5	1	363
C82	0	0	0	0	2	2	5	4	7	11	25	34	22	11	21	18	11	8	181
C83	0	1	0	4	16	12	10	18	19	21	51	68	85	96	123	117	69	42	752
C84	1	0	1	2	1	1	2	3	3	5	7	11	13	7	11	10	7	1	86
C85	0	4	2	2	8	5	6	3	11	7	25	30	36	28	35	43	35	21	301
Razem																			
C81	3	9	12	55	98	96	103	55	42	38	51	37	37	22	17	20	6	5	706
C82	0	1	1	0	3	4	10	12	18	25	40	56	48	31	39	28	15	12	343
C83	0	13	8	8	26	30	28	46	47	58	119	176	193	188	232	219	125	61	1577
C84	1	0	2	4	2	6	8	8	8	14	19	41	36	17	23	22	13	2	226
C85	0	6	3	5	12	12	11	7	17	19	56	65	75	60	74	81	56	32	591

Ryc. 4. Dynamika zmian zapadalności na chłoniaki w Polsce w latach 1999 - 2010 (na podstawie danych KRN).



Ryc. 5. Dynamika zmian zapadalności na chłoniaki z podziałem na rozpoznania wg ICD10, w Polsce w latach 1999 - 2010 (na podstawie danych KRN).



2.3.2 Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Brak wiarygodnych danych dotyczących zapadalności na układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. *systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma; sALCL*) ze względu na bardzo rzadkie występowanie tego nowotworu.

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek stanowi około 2 do 3% chłoniaków nie-Hodgkinowskich u dorosłych i około 10–20% u dzieci³ (przy czym chłoniaki nie-Hodgkinowskie stanowią ok. 80% chłoniaków w ogóle – *przyp. autora*; Tab. 2). Układowy chłoniak ALK+ najczęściej występuje u osób przed 30 rokiem życia (M:K = 1,5:1), natomiast ALCL ALK- najczęściej występuje pomiędzy 40. a 65. rokiem życia, nieznacznie częściej u mężczyzn (M:F = 1,5:1).³

Szacowanie zapadalności na sALCL jako ułamek zapadalności na chłoniaki nie-Hodgkinowskie (C82 – C84) wydaje się być obarczone dużym błędem: (1) ze względu na zmienną epidemiologię chłoniaków nie-Hodgkinowskich w poszczególnych regionach geograficznych oraz (2) ze względu na małą precyzję oszacowania (2 do 3%).

Lepszym podejściem wydaje się być szacowanie zapadalności na sALCL w odniesieniu do węższej zdefiniowanej grupy - chłoniaków z komórek T (C84), co do której częstości występowania istnieją precyzyjne dane Krajowego Rejestru Nowotworów (Tab. 2 - Tab. 4). Zgodnie z projektem *International T-cell Lymphoma Project (ITLP)*, w którym przebadano 1314 pacjentów z 22 ośrodków na świecie (Północna Ameryka, Europa, Azja) ALCL ALK+ stanowi 6,6% wszystkich chłoniaków na świecie, a ALCL ALK- stanowi 5,5% (Tab. 5). Mediana wieku zdiagnozowania układowego chłoniaka ALK+ wynosiła 34 lata, a ALCL ALK- - 58 lat (Tab. 5).⁴

Tab. 5. Częstość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków z komórek T (za Vose 2008 oraz Świerkowska-Czeneszew 2011).^{4,5}

Podtyp PTCL	% wszystkich chłoniaków T-komórkowych	5-letnie przeżycie bez niepowodzenia (%)	5-letnie przeżycie całkowite (%)
PTCL NOS	25,9	20	32
AITL	18,5	18	32
Chłoniak NK typ nosowy	10,4	Nosowy 29 Pozanosowy 6	Nosowy 42 Pozanosowy 9
ATLL	9,6	12	14
ALCL, ALK dodatni	6,6	60	70
ALCL, ALK ujemny	5,5	36	49
EATL	4,7	4	20
Pierwotny skórny ALCL	1,7	55	90
Wątrobowo-śledzionowy	1,4	0	7

Brentuksymab vedotin w HL oraz sALCL- analiza wpływu na budżet

Chłoniak T-komórkowy tkan- ki podskórnej	0,9	24	64
---	-----	----	----

2.4 Populacja docelowa

Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia brentuksymabem vedotin będzie wyznaczona z jednej strony przez parametry epidemiologiczne (rozdziały 2.3.1 oraz 2.3.2), z drugiej strony przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego (Tab. 6).

Zasadniczo, proponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego, są zbieżne ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Tab. 7).

Jedyna, istotna, różnica dotyczy wieku pacjentów – w propozycji programu lekowego znajduje się zapis o włączaniu pacjentów od 12 r.ż. (w ChPL – od 18 r.ż.). W badaniach klinicznych, brentuksymab vedotin był podawany dzieciom od 12 r.ż.^{16,17,6}

Zmiana ta nie powinna mieć dużego wpływu na koszty wprowadzenia programu lekowego, gdyż pacjenci w wieku 12 – 18 r.ż. stanowią niewielki odsetek wszystkich chorych (<9,5% chorych z HL i <2,7% chorych z sALCL; Tab. 8). Dostępne dane KRN odnoszą się do nieco szerszej grupy wiekowej (10 – 19 r.ż.), a więc wielkość dodatkowej grupy kwalifikowanych młodych pacjentów może być nieco przeszacowana.

Tab. 6. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+” (projekt na dzień 11.02.2013).

HL

1. nawrotowy lub oporny na leczenie HL
 - a. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*)
 - b. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.
2. potwierdzona histopatologicznie obecność antygenu CD 30
3. wiek powyżej 12 roku życia

sALCL

- 1) nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL
- 2) potwierdzona histopatologicznie obecność antygenu CD 30
- 3) wiek powyżej 12 roku życia

Tab. 7. Wskazania do stosowania brentuksymabu vedotin na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

4.1 Wskazania do stosowania

ADCETRIS® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) CD30+:

1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) lub

2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

ADCETRIS® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, ALCL).

Tab. 8. Udział pacjentów młodocianych w całkowitej populacji chorych z chłoniakami w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych KRN).

Kod ICD10	Liczba chorych w wieku od 10 do 19 lat	Odsetek wszystkich chorych z danym rozpoznaniem ICD10
C81	67	9,5%
C82	1	0,3%
C83	16	1,0%
C84	6	2,7%
C85	8	1,4%
Razem	98	2,8%

2.4.1 Populacja 1: chłoniak Hodgkina - nawrotowy lub oporny na leczenie, po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT)

Wielkość 1. subpopulacji kwalifikującej się do programu lekowego oszacowano w oparciu o następujące założenia (Tab. 10):

- Wg NFZ w 2011 roku w Polsce przeprowadzono 732 zabiegi autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT, Kod JGP: S21; nr procedury 5.51.01.0016021; Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych; średnia cena 52 419,58 zł; Tab. 9).
- Wg ekspertów od 15 do 20% ASCT, to przeszczepy u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina⁷ (przyjmujemy średnio 17,5%, wartości graniczne będą testowane w scenariuszach minimalnym i maksymalnym).
- Wg badania Sirohi 2008 nawrót choroby obserwuje się u 45% chorych po ASCT [badanie z Wielkiej Brytanii, obserwacja 195 pacjentów po ASCT o medianie 10,3 roku. Nawrót choroby zaobserwowano u 87/195 pacjentów].⁸
- W momencie startu Programu Lekowego, będzie istniała grupa pacjentów z HL po ASCT, którzy będą mieli stwierdzony nawrót, a jeszcze nie umrą (populacja „na bazie chorobowości”).
- Na podstawie danych NFZ można szacować, że w ciągu ostatnich pięciu lat wykonano w Polsce ok. 2600 procedur ASCT (Tab. 9; z tego ok. 450 procedur zostało wykonanych u pacjentów z HL).
- Odsetek pacjentów z HL, którzy mieli ASCT w ciągu ostatnich 5 lat, mają nawrót i żyją oszacowano jako pole pomiędzy krzywymi przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu Sirohi 2008. Wyniosło ono średnio 13%.
- Można założyć, że powyżsi pacjenci nie wejdą do programu lekowego w jednym momencie, ale będą wchodzić stopniowo przez okres 3 lat.
- Całkowita liczba kwalifikujących się do programu lekowego jest sumą kwalifikujących się na bazie zapadalności i bazie chorobowości (Tab. 10).

Tab. 9. Liczba autologicznych przeszczepów komórek macierzystych w Polsce – dane empiryczne NFZ oraz oszacowanie na potrzeby analizy (JGP: S21, Przeszczenie autologicznych komórek krwiotwórczych).

Rok	Liczba procedur	Źródło
2008	257	Założenie (na poziomie z roku 2009)
2009	257	NFZ, Statystyki JGP 2009
2010	608	NFZ, Statystyki JGP 2010
2011	732	NFZ, Statystyki JGP 2011
2012	732	Założenie (na poziomie z roku 2011)
Razem (2008-2012)	2586	

Tab. 10. Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do Programu Lekowego: populacja 1. – chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku .

Parametr	Oszacowanie
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■
	■

2.4.2 Populacja 2: chłoniak Hodgkina - nawrotowy lub oporny na leczenie, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia

Wielkość 2. subpopulacji kwalifikującej się do programu lekowego oszacowano w oparciu o następujące założenia (Tab. 11):

- Wg KRN w 2010 roku w Polsce zdiagnozowano 706 przypadków HL (w latach 2006-2010, średnio 735 przypadków, ale zapadalność ma wyraźną tendencję malejącą). Według tego samego źródła w grupie tej znalazło się 12 dzieci w wieku poniżej 12 r.ż., a więc nie kwalifikujących się do programu lekowego (Tab. 4). Ostatecznie liczba pacjentów z HL w wieku od 12 r.ż. to ok. 694 osoby.
- Na podstawie opinii polskich ekspertów przyjęto, że liczba pacjentów z HL z nawrotem lub opornością na leczenie, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach wynosi ok. 30%.⁷ Oszacowanie to znalazło potwierdzenie w odnalezionym piśmiennictwie:
 - Według źródeł zachodnich, w chłoniaku Hodgkina, pomimo wysokiej skuteczności 1. linii leczenia, od 5 do 10% pacjentów jest opornych na 1. linię leczenia oraz od 10 do 30% doświadcza nawrotu pomimo początkowej kompletnej remisji po leczeniu 1. linii (w sumie, średnio 27,5%).^{9,10}
 - Według polskiego opracowania „Nowotwory układu chłonnego”, nawrót chłoniaka Hodgkina występuje u 15-20% chorych w I i II stopniu zaawansowania oraz u 35-40% w stopniach III i IV (średnio 27,5%).¹¹
- Według ekspertów, autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie stanowi opcji leczenia, w przypadku oporności (od 7 do 10% chorych) oraz u osób z przeciwwskazaniami - ludzi starszych i/lub obciążonych innymi chorobami. Obie powyższe grupy stanowią ok. 1/3 pacjentów doświadczających nawrotu po 1. linii leczenia (patrz Tab. 11).⁷

Tab. 11. Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do Programu Lekowego: populacja 2. – chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

Parametr	Oszacowanie

--	--

2.4.3 Populacja 3: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL) - nawrotowy lub oporny na leczenie

Wielkość 3. subpopulacji kwalifikującej się do programu lekowego oszacowano w oparciu o następujące założenia (Tab. 14):

- Wg KRN w 2010 roku w Polsce zdiagnozowano 226 przypadków chłoniaków z komórek T (ICD10 – C84).
- Wg International T-Cell Lymphoma Project, sALCL stanowi ok. 12,1 – 15,8% chłoniaków z komórek T (Tab. 12). Przyjmujemy średnio 14%, wartości graniczne będą testowane w scenariuszach minimalnym i maksymalnym.
- Zakładamy, że u dzieci częstość występowania sALCL jest taka sama co w Vose 2008, ew. błąd nie jest duży, bo wszystkich chłoniaków T-komórkowych jest w grupie wiekowej 10-19 lat – 6 (Tab. 4).
- Odsetek pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL można oszacować na podstawie danych z piśmiennictwa na ok. 30% (Tab. 13).
- Liczbę chorych, którzy zachorowali w ciągu ostatnich 5 lat na sALCL, można oszacować na ok. 125 (w oparciu o dane KRN z lat 2006 – 2010 dotyczące częstości występowania grupy C84 - Tab. 3 oraz częstość sALCL wśród chłoniaków z komórek T w badaniu International T-Cell Lymphoma Project).
- Odsetek pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL wśród chorych, którzy zachorowali na sALCL w ciągu ostatnich 5 lat wynosi średnio 13,5% (oszacowano jako pole pomiędzy krzywymi przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu Schmitz 2010).¹²
- Można założyć, że powyżsi pacjenci nie wejdą do programu lekowego w jednym momencie, ale będą wchodzić stopniowo przez okres 3 lat.
- Całkowita liczba kwalifikujących się do programu lekowego jest sumą kwalifikujących się na bazie zapadalności i bazie chorobowości (Tab. 14).

Tab. 12. Odsetek pacjentów z sALCL wśród chorych z chłoniakiem z komórek T (Vose 2008).

Wariant	Opis	Oszacowanie	Źródło
1	sALCL jako odsetek wszystkich chłoniaków T (wszystkie dane; n=1314)	12,1%	Vose 2008, W
2	sALCL jako odsetek wszystkich chłoniaków T (dane europejskie; n=450)	15,8%	
3	Średnio	14%	

Tab. 13. Odsetek pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL (opracowanie własne).

Wariant	Oszacowanie	Źródło
1	30%	Delsol 2009 ¹³
2	20-40%	Brugieres 2000 ¹⁴
3	25-45%	Fanin 1999 ¹⁵

Tab. 14. Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do Programu Lekowego: populacja 3. – chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Parametr	Oszacowanie

2.4.4 Sumaryczna populacja docelowa

W poniższej tabeli podsumowano strukturę i liczebność populacji docelowej programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”.

Tab. 15. Struktura i liczebność populacji docelowej dla programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”.

Populacja	Wskazanie	Pacjenci kwalifikujący się	
		„na bazie zapadalności”	„na bazie chorobowości”, wszyscy (rocznie, przez pierwsze 3 lata)
■		■	■
■		■	■
■		■	■
■		■	■

2.5 Dynamika wchodzenia chorych do programu lekowego

Do programu lekowego będą wchodzić pacjenci, którzy już w tym momencie spełniają kryteria kwalifikacji (liczba oszacowana „na bazie chorobowości”) oraz tacy, którzy będą w każdym kolejnym roku trwania programu nabywać prawo do skorzystania z leczenia (liczba oszacowana „na bazie zapadalności”).

Założono, że chorzy kwalifikujący się na bazie chorobowości wejdą do programu w ciągu pierwszych trzech lat jego trwania, w grupach o równej liczebności.

Założono również, że dodatkowo, w 1. roku trwania programu wejdzie 50% chorych kwalifikujących się na bazie zapadalności. Pełne 100% chorych kwalifikujących się na bazie zapadalności będzie wchodzić do programu dopiero od końca drugiego roku.

Aby oddać liniowe wchodzenie pacjentów do programu na przestrzeni roku i prawidłowo obliczyć zapotrzebowanie na lek, dokonano korekty ¼ cyklu (przesunięto cykl o 1/4). Przykładowo, jeżeli 100 pacjentów rozpocznie leczenie w 1. roku, ale będą wchodzić do programu stopniowo i systematycznie, to przy średniej długości terapii brentuksymabem wynoszącej ok. 6 miesięcy (8-9 cykli co 3 tygodnie), w trakcie 1. roku trwania programu zapotrzebowanie na lek wyniesie ok. 75 osoboterapii (50 pacjentów, którzy wejdą w pierwszej połowie roku będzie potrzebowało 50 osoboterapii, ale 50 pacjen-

tów, którzy wejdą w drugiej połowie roku, będzie potrzebowało tylko 25 osoboterapii; ich leczenie zakończy się w kolejnym roku).

2.6 Koszty terapii

2.6.1 Koszt nabycia substancji czynnej

Zleceniodawca analizy wnioskuję o finansowanie brentuksymabu (Adcetris®) w ramach programu lekowego.

Cena zbytu netto zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy to [REDACTED] za fiolkę leku zawierającą 50 mg substancji czynnej, tj. [REDACTED].* Zleceniodawca wnioskuję aby lek był refundowany w programie lekowym z uwzględnieniem ceny zbytu brutto (bez dodatkowego uwzględnienia marży hurtowej).

Tab. 16

Cena preparatu Adcetris® zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy.

Cena zbytu netto za fiolkę [zł]	Cena z Vat za fiolkę [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (punkt 4.2): *lek stosuje się w dawce 1,8 mg/kg masy ciała co 21 dni. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg (patrz punkt 6.6 ChPL). Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.4 ChPL). Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku) (patrz punkt 5.1 ChPL).*

W określeniu zapotrzebowania na lek wykorzystano dane z badań rejestacyjnych brentuksymabu vedotin – u chorych z chłoniakiem Hodgkina (Younes 2012¹⁶) oraz u chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (Pro 2012¹⁷). Dostępne dane o rozkładzie masy ciała pacjentów (odpowiednio Tab. 28 i Ryc. 7 oraz Tab. 29 i Ryc. 8), pozwoliły na oszacowanie średniego zapotrzebowania na Adcetris® w miligramach oraz fiolkach (Tab. 17). Zakładano, pełne zużycie fiolek, gdyż dzielenie zawartości fiolki między pacjentami jest mało prawdopodobne przy małej liczebności chorych w ośrodkach i konieczności zużycia rozcieńczonego leku w ciągu 24 godzin (Ryc. 6).

Średnią liczbę cykli u wszystkich pacjentów biorących udział w programie lekowym (a więc tych z odpowiedzią kliniczną, którzy powinni przyjąć od 8 do 16 cykli, jak i tych bez odpowiedzi klinicznej lub z działaniami niepożądanymi, którzy przerywają leczenie na

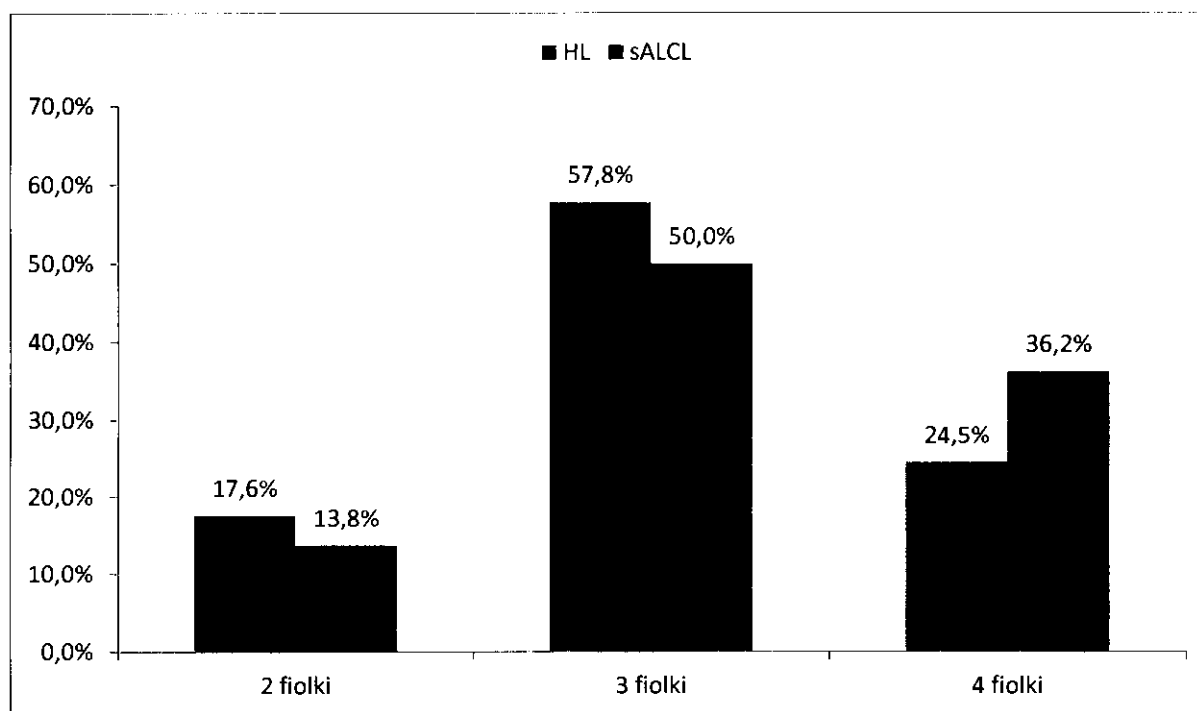
* Przyjęto, że 1 euro = 4,1394 zł za NBP – średnie kurs ze stycznia 2013 roku.

wczesnych etapach) oszacowano na podstawie danych empirycznych – danych z wymienionych wyżej badań klinicznych (Tab. 17). W obu badaniach zakres stosowanej liczby cykli wahał się w granicach od 1 do 16.

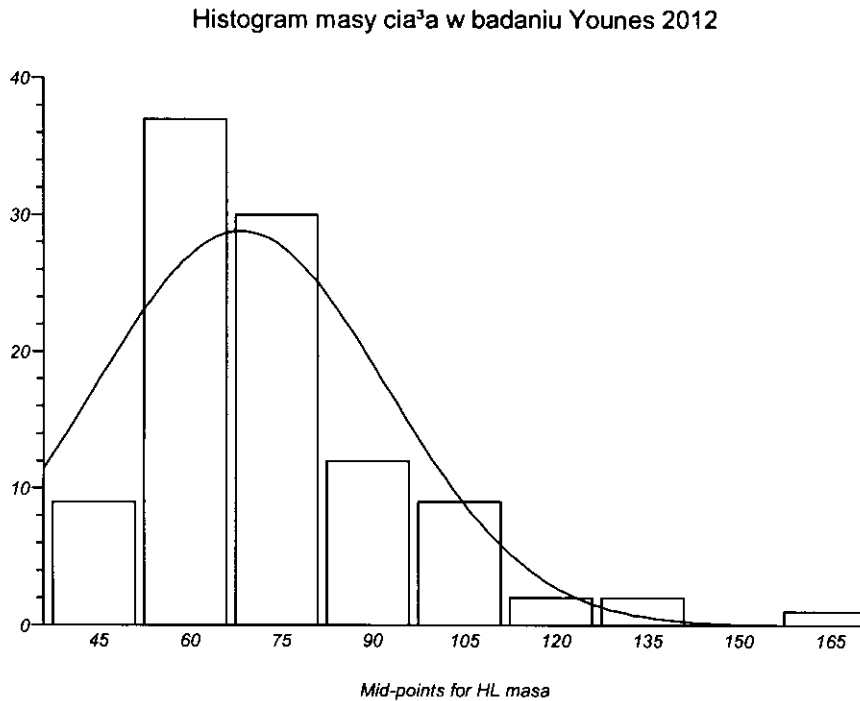
Tab. 17. Oszacowanie średniego zapotrzebowania na Adcetris® w oparciu o rozkłady masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych II fazy (opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez producenta).

Wskazanie	Źródło danych o rozkładzie masy ciała pacjentów	N	Masa ciała (kg), średnia (zakres)	Zapotrzebowanie na Adcetris®, średnia (zakres)		Średnia liczba cykli
				mg	fiolki	
Chłoniak Hodgkina	Younes 2012	102	73,8 (44,6 - 168,1)	129,2 (80 - 180)	3,07 (2 - 4)	9,7
Układowy chłoniak z dużych komórek	Pro 2012	58	76,3 (42,5 - 126)	133,7 (77 - 180)	3,22 (2 - 4)	7,93

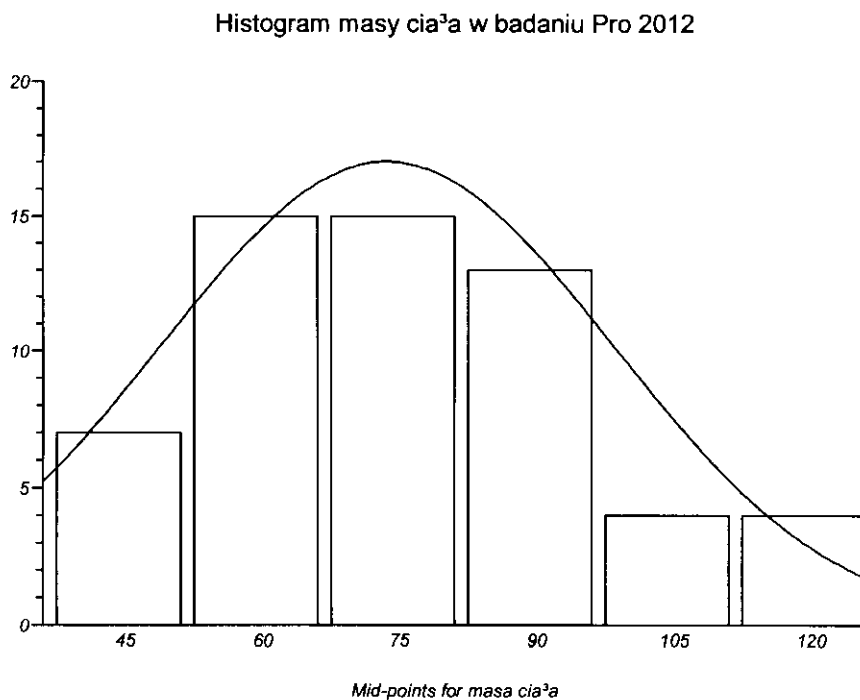
Ryc. 6. Oszacowanie zapotrzebowania na Adcetris® (liczba fiolek) w oparciu o rozkłady masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych II fazy – Younes 2012 oraz Pro 2012 (opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez producenta).



Ryc. 7. Histogram masy ciała u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Younes 2012 (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).



Ryc. 8. Histogram masy ciała u pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek w badaniu Pro 2012 (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).



2.6.2 Koszty podania substancji czynnej

Zgodnie z ChPL preparatu Adcetris® brentuksymab podaje się co 21 dni we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym należy wykonać badanie krwi w tym morfologię krwi z rozmazem, oznaczenie kreatyniny, transaminaz przed podaniem każdej dawki brentuksymabu, a pacjentów należy obserwować podczas podawania i po podaniu wlewu. Ze względu na konieczność obserwacji pacjenta oraz wykonania badań krwi założono, że najprawdopodobniej świadczenie podania leku będzie rozliczane w ramach hospitalizacji jednodniowej, co jest zgodne z opinią ekspertów (Tab. 18).⁷

Tab. 18. Koszt podania brentuksymabu.¹⁸

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* 1 punkt = 52 zł

2.6.3 Koszty monitorowania leczenia

Z realizacją programu lekowego wiąże się monitorowanie przebiegu leczenia. Nie jest obecnie dostępna wycena monitorowania przebiegu leczenia w zaproponowanym przez zleceniodawcę programie lekowym. Założono, że koszt monitorowania będzie zbliżony do kosztu monitorowania leczenia w programie leczenia chłoniaków złośliwych (Tab. 19).

Tab. 19. Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym leczenia chłoniaków złośliwych.¹⁹

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]*	Koszt roczny [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* 1 punkt = 52 zł

2.6.4 Koszty działań niepożądanych

Dane o częstości występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia brentuksymabem zaczerpnięto z wspomnianych wyżej badań rejestracyjnych leku (Younes 2012 oraz Pro 2012; Tab. 20). Brano pod uwagę działania niepożądane 3. i 4. stopnia, występujące z częstością powyżej 5%.

Tab. 21 zawiera zestawienie kosztów działań niepożądanych przyjęte w analizie wpływu na budżet. Szczegółowa metodyka oszacowania tych kosztów została przedstawiona w Analizie ekonomicznej dołączonej do wniosku.²⁰

Tab. 20. Działania niepożądane podczas leczenia brentuksymabem vedotin w badaniach klinicznych u pacjentów z HL oraz sALCL: częstość występowania i koszty.

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w badaniach klinicznych		Koszty leczenia działań niepożądanych (zł) z perspektywy:	
	HL (Younes 2012)	sALCL (Pro 2012)	NFZ	pacjenta
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 21. Zestawienie kosztów leczenia działań niepożądanych wraz z założeniami.

Działanie niepożądane	Założenia o kosztach	Koszt [zł]*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* w nawiasie koszt z perspektywy połączonej

2.6.5 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz istniejący

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań, w chwili obecnej w Polsce jest ok. ■■■ pacjentów spełniających kryteria wejścia do programu lekowego, a każdego roku przybywa kolejnych ■■■ chorych (Tab. 10, Tab. 14, Tab. 15).

Próby szacowania obecnych kosztów leczenia ww. grupy chorych są obarczone bardzo dużym ryzykiem braku precyzji, gdyż:

- populacja jest niejednorodna (zasadniczo składa się z co najmniej trzech różnych subpopulacji z opornością na leczenie bądź nawrotem),
- są to małe liczebnościowo populacje – ■■■ nowych kwalifikujących się chorych rocznie (choroby sieroce),
- brentuksymab vedotin jest przewidziany do zastosowania w przypadkach, w których nie ma innych skutecznych rozwiązań terapeutycznych. Wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na inny optymalny sposób postępowania. Pacjenci są leczeni na różne sposoby (brak standaryzacji), według indywidualnego doświadczenia ośrodka leczącego. Niejednokrotnie terapia ma charakter eksperymentalny (udział w badaniach klinicznych nowych leków) lub paliatywny.

Wobec powyższych, można uznać, że wprowadzenie leczenia brentuksymabem vedotin nie zastąpi żadnej konkretnej terapii (lub grupy terapii) i nie wystąpią oszczędności medyczne wynikające ze zmniejszenia stosowania obecnego leczenia.

3.2 Scenariusz nowy - podstawowy

Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”, będzie rosła od ok. ■ w 2014 roku, poprzez ok. ■ w 2015 i 2016 roku, aż do ustabilizowania się na poziomie ok. ■ od 2017 roku (Tab. 22). Obie populacje pacjentów z chłoniakiem Hodgkina będą stanowiły ponad 90% z całkowitej liczby chorych wchodzących do programu (Ryc. 9).

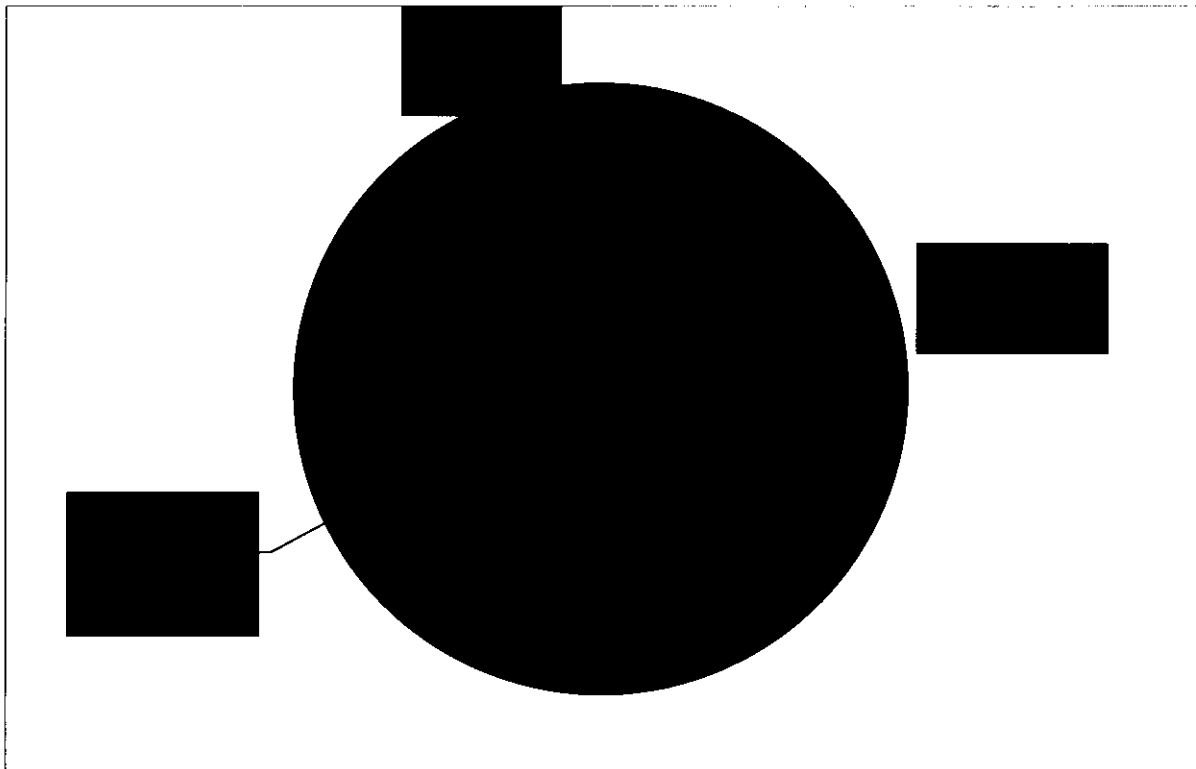
Podobny kształt przyjmie krzywa zapotrzebowania na brentuksymab vedotin (patrz ■). Po lokalnym szczycie na poziomie ok. ■ osoboterapii (ok. ■ fiolek) w 2016 roku, zapotrzebowanie ustabilizuje się na poziomie ok. ■ osoboterapii w 2018 roku (■).

Tab. 23 zawiera podsumowanie kosztów wprowadzenia programu lekowego. Koszty refundacji brentuksymabu będą rosły od ■ zł w 2014 roku, do ■ zł w 2016 roku i ustabilizują się na poziomie ■ zł od 2018 roku. Pozostałe koszty medyczne (■ zł, po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w 2018 roku) będą stanowiły niewielką część całkowitych kosztów programu lekowego (■ zł od 2018 roku). Z pozostałych kosztów medycznych największe wydatki będą stanowiły koszty podania brentuksymabu – ■. zł w 2018 roku, a dalej koszty monitorowania leczenia – ■. zł i koszty działań niepożądanych – ■. zł.

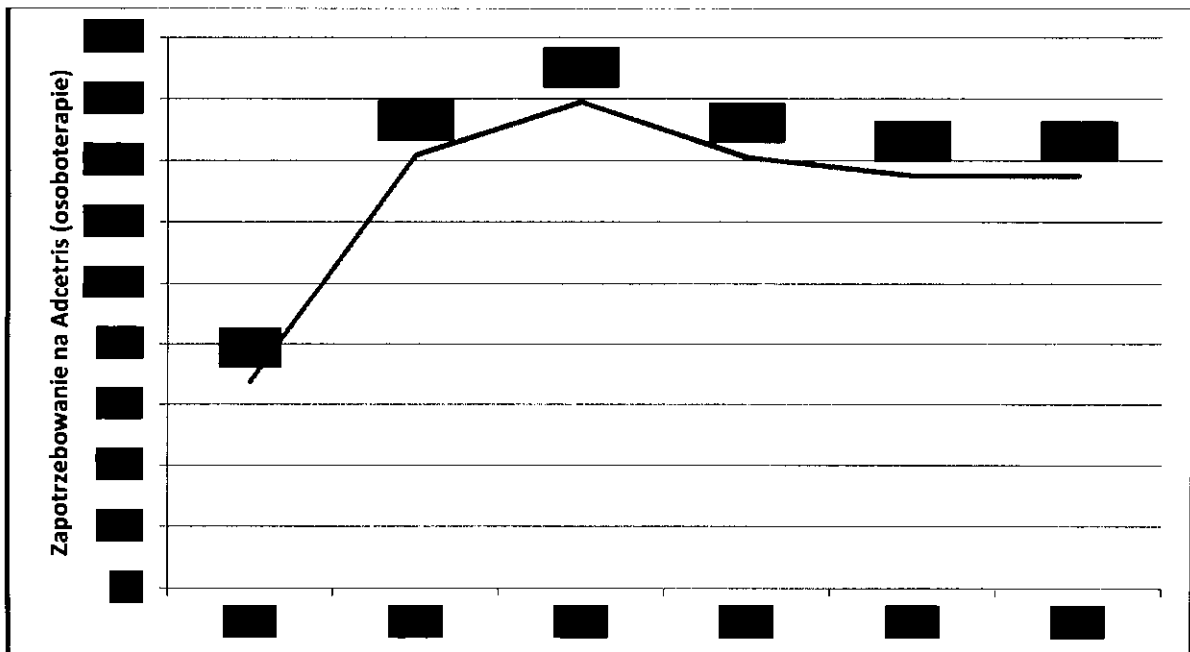
Wydatki pacjentów będą wynikały ze współpłacenia za leki w ramach leczenia części działań niepożądanych i będą na zanedbywalnym poziomie – w sumie ■. zł.

Ponieważ brentuksymab vedotin jest dodatkową opcją terapeutyczną, dla pacjentów dla których alternatywą było już tylko leczenie paliatywne, nie wydaje się aby lek ten zastępował jakieś inne formy leczenia. A zatem, nie wydaje się aby wprowadzenie programu lekowego prowadziło do jakichkolwiek oszczędności finansowych. Oszacowane koszty programu (Tab. 23), są jednocześnie kosztami inkrementalnymi jego wprowadzenia.

Ryc. 9. Udział trzech wyróżnionych wskazań w całkowitej liczbie pacjentów wchodzących do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”.



[Redacted text]



Tab. 22. Populacja i zapotrzebowanie na brentuksymab vedotin w programie lekowym: scenariusz nowy – podstawowy.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Liczba pacjentów wchodzących do programu</i>						
Populacja 1 (HL po ASCT)	■	■	■	■	■	■
Populacja 2 (HL, ASCT nie jest opcją)	■	■	■	■	■	■
Populacja 3 (sALCL)	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■
<i>Zapotrzebowanie na Adcetris® (z korektą 1/4 cyklu; osobotera- pie)</i>						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Populacja 3	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■
<i>Zapotrzebowanie na Adcetris® (z korektą 1/4 cyklu; folki)</i>						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Populacja 3	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■

Tab. 23. Koszty scenariusza nowego – podstawowego.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Koszty leku - brentuksymab vedotin (zł)						
Populacja 1 (HL po ASCT)						
Populacja 2 (HL, ASCT nie jest opcją)						
Populacja 3 (sALCL)						
RAZEM						
Koszt podania (hospitalizacji jednodniowej; zł)						
Populacja 1						
Populacja 2						
Populacja 3						
RAZEM						
Koszt monitorowania leczenia, rocznie (zł)						
Populacja 1						
Populacja 2						
Populacja 3						
RAZEM						
Koszty działań niepożądanych (zł)						
Populacja 1						
Populacja 2						
Populacja 3						
RAZEM						
Koszty medyczne (poza kosztami brentuksymabu; zł)						

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Populacja 1	█	█	█	█	█	█
Populacja 2	█	█	█	█	█	█
Populacja 3	█	█	█	█	█	█
RAZEM	█	█	█	█	█	█
KOSZTY CAŁKOWITE (zł)						
Populacja 1	█	█	█	█	█	█
Populacja 2	█	█	█	█	█	█
Populacja 3	█	█	█	█	█	█
RAZEM	█	█	█	█	█	█
Koszty działań niepożądaných (z perspektywy pacjenta; zł)						
Populacja 1	█	█	█	█	█	█
Populacja 2	█	█	█	█	█	█
Populacja 3	█	█	█	█	█	█
RAZEM	█	█	█	█	█	█

3.3 Scenariusz nowy – minimalny

Najważniejsze założenia scenariusza nowego - minimalnego podsumowano poniżej:

- Odsetek ASCT wykonywanych u pacjentów z HL – 15% (dolna wartość podana przez ekspertów; przy 17,5% w scenariuszu podstawowym),
- Odsetek pacjentów z HL z nawrotem lub opornością na leczenie, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach – 25% (przy 30% w scenariuszu podstawowym),
- Odsetek pacjentów z sALCL wśród chorych z chłoniakiem z komórek T – 12,1% (wartość dla całej populacji 1314 pacjentów z *International T-Cell Lymphoma Project*).

Przy najbardziej optymistycznych dla budżetu założeniach liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”, będzie rosła od ok. ■ w 2014 roku, poprzez ok. ■ w 2015 i 2016 roku, aż do ustabilizowania się na poziomie ok. ■ od 2017 roku (Tab. 24).

Podobny kształt przyjmie krzywa zapotrzebowania na brentuksymab vedotin. Po lokalnym szczycie na poziomie ok. ■ osoboterapie (ok. ■ fiolek) w 2016 roku, zapotrzebowanie ustabilizuje się na poziomie ok. ■ osoboterapii w 2018 roku (ok. ■ fiolek).

Tab. 25 zawiera podsumowanie kosztów wprowadzenia programu lekowego w scenariuszu minimalnym. Koszty refundacji brentuksymabu będą rosły od ■ zł w 2014 roku, do ■ mln zł w 2016 roku i ustabilizują się na poziomie ■ zł od 2018 roku. Pozostałe koszty medyczne (■ zł, po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w 2018 roku) będą stanowiły niewielką część całkowitych kosztów programu lekowego (■ zł od 2018 roku). Z pozostałych kosztów medycznych największe wydatki będą stanowiły koszty podania leku – ■ zł w 2018 roku, a dalej koszty monitorowania leczenia – ■ zł i koszty działań niepożądanych – ■ zł.

Wydatki pacjentów będą wynikały ze współpłacenia za leki w ramach leczenia części działań niepożądanych i będą na zanedbywalnym poziomie – poniżej ■ zł.

Ponieważ brentuksymab vedotin jest dodatkową opcją terapeutyczną, dla pacjentów dla których alternatywą było już tylko leczenie paliatywne, nie wydaje się aby lek ten zastępował jakieś inne formy leczenia. A zatem, nie wydaje się aby wprowadzenie programu lekowego prowadziło do jakichkolwiek oszczędności finansowych. Oszacowane koszty programu (Tab. 25), są jednocześnie kosztami inkrementalnymi jego wprowadzenia.

Tab. 24. Populacja i zapotrzebowanie na brentuksymab vedotin w programie lekowym: scenariusz nowy – minimalny.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Liczba pacjentów wchodzących do programu</i>						
Populacja 1 (HL po ASCT)	■	■	■	■	■	■
Populacja 2 (HL, ASCT nie jest opcją)	■	■	■	■	■	■
Populacja 3 (sALCL)	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■
<i>Zapotrzebowanie na Adcetris® (z korektą 1/4 cyklu; osobotera- pie)</i>						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Populacja 3	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■
<i>Zapotrzebowanie na Adcetris® (z korektą 1/4 cyklu; folki)</i>						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Populacja 3	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■

Tab. 25. Koszty scenariusza nowego – minimalnego.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Koszty leku - brentuksymab vedotin (zł)						
Populacja 1 (HL, po ASCT)						
Populacja 2 (HL, ASCT nie jest opcją)						
Populacja 3 (sALCL)						
RAZEM						
Koszt podania (hospitalizacji jednodniowej; zł)						
Populacja 1						
Populacja 2						
Populacja 3						
RAZEM						
Koszt monitorowania leczenia, rocznie (zł)						
Populacja 1						
Populacja 2						
Populacja 3						
RAZEM						
Koszty działań niepożądanych (zł)						
Populacja 1						
Populacja 2						
Populacja 3						
RAZEM						

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Koszty medyczne (poza kosztami Brentuksymabu; zł)						
Populacja 1	████	████	████	████	████	████
Populacja 2	████	████	████	████	████	████
Populacja 3	████	████	████	████	████	████
RAZEM	████	████	████	████	████	████
KOSZTY CAŁKOWITE (zł)						
Populacja 1	████	████	████	████	████	████
Populacja 2	████	████	████	████	████	████
Populacja 3	████	████	████	████	████	████
RAZEM	████	████	████	████	████	████
Koszty działań niepożądanych (z perspektywy pacjenta; zł)						
Populacja 1	████	████	████	████	████	████
Populacja 2	████	████	████	████	████	████
Populacja 3	████	████	████	████	████	████
RAZEM	████	████	████	████	████	████

3.4 Scenariusz nowy – maksymalny

Najważniejsze założenia scenariusza nowego - maksymalnego podsumowano poniżej:

- Odsetek ASCT wykonywanych u pacjentów z HL – 20% (górną wartość podaną przez ekspertów; przy 17,5% w scenariuszu podstawowym),
- Odsetek pacjentów z HL z nawrotem lub opornością na leczenie, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach – 35% (przy 30% w scenariuszu podstawowym),
- Odsetek pacjentów z sALCL wśród chorych z chłoniakiem z komórek T – 15,8% (wartość dla europejskiej populacji 450 pacjentów z *International T-Cell Lymphoma Project*).

Przy najbardziej pesymistycznych dla budżetu założeniach liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”, będzie rosła od ok. ■■■ w 2014 roku, poprzez ok. ■■■ w 2015 i 2016 roku, aż do ustabilizowania się na poziomie ok. ■■■ od 2017 roku (Tab. 26).

Podobny kształt przyjmie krzywa zapotrzebowania na brentuksymab vedotin. Po lokalnym szczycie na poziomie ok. ■■■ osoboterapie (ok. ■■■ fiolek) w 2016 roku, zapotrzebowanie ustabilizuje się na poziomie ok. ■■■ osoboterapii w 2018 roku (ok. ■■■ fiolek).

Tab. 27 zawiera podsumowanie kosztów wprowadzenia programu lekowego w scenariuszu maksymalnym. Koszty refundacji brentuksymabu będą rosły od ■■■■ zł w 2014 roku, do ■■■■ zł w 2016 roku i ustabilizują się na poziomie ■■■■ zł od 2018 roku. Pozostałe koszty medyczne (■■■■ zł, po ustabilizowaniu się liczby pacjentów w 2018 roku) będą stanowiły niewielką część całkowitych kosztów programu lekowego (■■■■ zł od 2018 roku). Z pozostałych kosztów medycznych największe wydatki będą stanowiły koszty podania leku – ■■■■. zł w 2018 roku, a dalej koszty monitorowania leczenia – ■■■■. zł i koszty działań niepożądanych – ■■■■ zł.

Wydatki pacjentów będą wynikały ze współpłacenia za leki w ramach leczenia części działań niepożądanych i będą na zanedbywalnym poziomie – ■■■■. zł.

Ponieważ brentuksymab vedotin jest dodatkową opcją terapeutyczną, dla pacjentów dla których alternatywą było już tylko leczenie paliatywne, nie wydaje się aby lek ten zastępował jakieś inne formy leczenia. A zatem, nie wydaje się aby wprowadzenie programu lekowego prowadziło do jakichkolwiek oszczędności finansowych. Oszacowane koszty programu (Tab. 27), są jednocześnie kosztami inkrementalnymi jego wprowadzenia.

Tab. 26. Populacja i zapotrzebowanie na brentuksymab vedotin w programie lekowym: scenariusz nowy – maksymalny.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Liczba pacjentów wchodzących do programu</i>						
Populacja 1 (HL po ASCT)	■	■	■	■	■	■
Populacja 2 (HL, ASCT nie jest opcją)	■	■	■	■	■	■
Populacja 3 (sALCL)	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■
<i>Zapotrzebowanie na Adcetris® (z korektą 1/4 cyklu; osoboterapie)</i>						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Populacja 3	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■
<i>Zapotrzebowanie na Adcetris® (z korektą 1/4 cyklu; fiołki)</i>						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Populacja 3	■	■	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■	■	■

Tab. 27. Koszty scenariusza nowego – maksymalnego.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Koszty leku - brentuksymab vedotin (zł)						
Populacja 1 (HL, po ASCT)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 2 (HL, ASCT nie jest opcją)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 3 (sALCL)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania (hospitalizacji jednodniowej; zł)						
Populacja 1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt monitorowania leczenia, rocznie (zł)						
Populacja 1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty działań niepożądanych (zł)						
Populacja 1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Populacja 3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty medyczne (poza kosztami brentuksymabu; zł)						

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Populacja 1	████	████	████	████	████	████
Populacja 2	████	████	████	████	████	████
Populacja 3	████	████	████	████	████	████
RAZEM	████	████	████	████	████	████
KOSZTY CAŁKOWITE (zł)	████	████	████	████	████	████
Populacja 1	████	████	████	████	████	████
Populacja 2	████	████	████	████	████	████
Populacja 3	████	████	████	████	████	████
RAZEM	████	████	████	████	████	████
Koszty działań niepożądaných (z perspektywy pacjenta; zł)	████	████	████	████	████	████
Populacja 1	████	████	████	████	████	████
Populacja 2	████	████	████	████	████	████
Populacja 3	████	████	████	████	████	████
RAZEM	████	████	████	████	████	████

4 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Brentuksymab vedotin jest jednym z najbardziej aktywnych leków z grupy skoniugowanych przeciwciał. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że lek ten doprowadzi do kolejnego znacznego postępu w terapii chorych na chłoniaka Hodgkina oraz postępu w leczeniu pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Podczas gdy większość pacjentów odpowie na standardowe leczenie 1. linii, wydaje się, że brentuksymab vedotin będzie stanowił skuteczną opcję leczenia dla chorych z opornością lub nawrotem, zarówno po, jak i przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Znaczącym korzyściom klinicznym towarzyszy niewielka i poddająca się leczeniu toksyczność.

Wprowadzenie programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+” będzie się wiązało z dużą korzyścią kliniczną dla wąskiej grupy starannie wyselekcjonowanych chorych (ok. ■■■ rocznie, po ustaleniu stanu równowagi). Terapia brentuksymabem vedotin będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, dla których wyczerpały się inne skuteczne metody terapii.

Wprowadzenie refundacji preparatu Adcetris® nie wpłynie znacząco na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Można oczekiwać że wzrośnie liczba hospitalizacji jednodniowych, związanych z podaniem leku (o ok. ■■■ rocznie, po ustaleniu stanu równowagi).

5 WNIOSKI

- Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+” będzie rosła od ok. ■ w 2014 roku, poprzez ok. ■, aż do ustabilizowania się na poziomie ok. ■ od 2017 roku. Obie populacje pacjentów z chłoniakiem Hodgkina będą stanowiły ponad 90% z całkowitej liczby chorych wchodzących do programu.
- Zapotrzebowanie na brentuksymab ustabilizuje się na poziomie ok. ■ osobote-rapii w 2018 roku (■).
- Koszty refundacji brentuksymabu będą rosły od ■ zł w 2014 roku, do ■ zł w 2016 roku i ustabilizują się na poziomie ■ zł od 2018 roku.
- Pozostałe koszty medyczne (koszty podania leku, koszty monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych; ■ zł, po ustabilizowaniu się liczby pa-cjentów w 2018 roku) będą stanowiły niewielką część całkowitych kosztów pro-gramu lekowego (■ zł od 2018 roku).
- Wydatki pacjentów będą wynikały ze współpłacenia za leki w ramach leczenia części działań niepożądanych i będą na zanedbywalnym poziomie – w sumie ■
- Nie wydaje się aby brentuksymab vedotin zastępował inne formy leczenia i z tego tytułu przynosił oszczędności. Oszacowane koszty programu są jednocześnie kosztami inkrementalnymi jego wprowadzenia.
- Na podstawie danych z badania Younes 2012 oszacowano, że NNT dla całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 3, a NNT dla całkowitej remisji wynosi 5. Oznacza to, że aby uzyskać odpowiedź na leczenie u jednego pacjenta oraz całkowitą re-misję u jednego pacjenta z chłoniakiem Hodgkina terapię brentuksymabem vedo-tin należy stosować odpowiednio u 3 i 5 chorych.²¹
- Całkowite przeżycie pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w trzech badaniach. W żadnym z badań mie-diana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Również analiza prze-życia z wydłużonej fazy badania Younes 2012 przez kolejne 7 miesięcy wykazała, że szacowana mediana nie została osiągnięta, a na krzywej przeżycia pomiędzy 27 i 30 miesiącem terapii zaobserwowano plateau.. Wykazano w publikacji Karu-turi 2012, że mediana całkowitego przeżycia w grupie leczonych brentuksyma-bem vedotin wyniosła 91,49 miesięcy, a w grupie nieleczonych tym lekiem wy-niosła 27,99 miesięcy (p<0,0001)

6 ANEKS

Tab. 28. Masa ciała pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Younes 2012 oraz oszacowanie zapotrzebowania na Adcetris® (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).

Nr pacjenta	Masa ciała (kg)	Skorygowana masa ciała (kg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (mg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (fiolki)
1	54,5	54,5	98	2
2	68,4	68,4	123	3
3	71	71	128	3
4	44,6	44,6	80	2
5	68,6	68,6	123	3
6	50	50	90	2
7	84,6	84,6	152	4
8	63,5	63,5	114	3
9	72,6	72,6	131	3
10	81,5	81,5	147	3
11	105,91	100	180	4
12	59,09	59,09	106	3
13	79,82	79,82	144	3
14	91,4	91,4	165	4
15	104,5	100	180	4
16	60,9	60,9	110	3
17	78,7	78,7	142	3
18	57,5	57,5	104	3
19	75,1	75,1	135	3
20	57,1	57,1	103	3
21	85,6	85,6	154	4
22	53,8	53,8	97	2
23	55,4	55,4	100	2
24	63,5	63,5	114	3
25	104,2	100	180	4
26	57	57	103	3
27	82,2	82,2	148	3
28	49,8	49,8	90	2
29	61,7	61,7	111	3
30	75	75	135	3
31	71,6	71,6	129	3
32	52,2	52,2	94	2
33	71,6	71,6	129	3
34	65,5	65,5	118	3
35	55,8	55,8	100	3
36	53,6	53,6	96	2
37	62,5	62,5	113	3
38	59,2	59,2	107	3
39	54,6	54,6	98	2

Brentuksymab vedotin w HL oraz sALCL- analiza wpływu na budżet

Nr pacjenta	Masa ciała (kg)	Skorygowana masa ciała (kg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (mg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (fiolki)
40	77,8	77,8	140	3
41	75,2	75,2	135	3
42	121,9	100	180	4
43	80,5	80,5	145	3
44	60,1	60,1	108	3
45	62	62	112	3
46	102,3	100	180	4
47	168,1	100	180	4
48	73,8	73,8	133	3
49	63,09	63,09	114	3
50	67,73	67,73	122	3
51	77,27	77,27	139	3
52	65,45	65,45	118	3
53	81,6	81,6	147	3
54	52,9	52,9	95	2
55	52,4	52,4	94	2
56	68,3	68,3	123	3
57	85,9	85,9	155	4
58	99,1	99,1	178	4
59	76,4	76,4	138	3
60	83,3	83,3	150	3
61	70,8	70,8	127	3
62	118,6	100	180	4
63	80	80	144	3
64	85	85	153	4
65	131,82	100	180	4
66	55,91	55,91	101	3
67	80,45	80,45	145	3
68	57,05	57,05	103	3
69	67,36	67,36	121	3
70	87,05	87,05	157	4
71	128,6	100	180	4
72	56,36	56,36	101	3
73	47,05	47,05	85	2
74	61,14	61,14	110	3
75	62	62	112	3
76	84,2	84,2	152	4
77	111,7	100	180	4
78	74	74	133	3
79	46	46	83	2
80	89,8	89,8	162	4
81	67,2	67,2	121	3
82	87	87	157	4
83	81,6	81,6	147	3
84	85	85	153	4
85	48,6	48,6	87	2
86	59	59	106	3

Nr pacjenta	Masa ciała (kg)	Skorygowana masa ciała (kg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (mg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (fiolki)
87	55	55	99	2
88	63	63	113	3
89	54,2	54,2	98	2
90	54	54	97	2
91	60	60	108	3
92	72,5	72,5	131	3
93	77,5	77,5	140	3
94	100	100	180	4
95	90	90	162	4
96	70	70	126	3
97	56	56	101	3
98	78	78	140	3
99	45	45	81	2
100	112	100	180	4
101	60	60	108	3
102	100	100	180	4

Tab. 29. Masa ciała pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek w badaniu Pro 2012 oraz oszacowanie zapotrzebowania na Adcetris® (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).

Nr pacjenta	Masa ciała (kg)	Skorygowana masa ciała (kg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (mg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (fiolki)
1	122,02	100	180	4
2	84,6	84,6	152	4
3	65	65	117	3
4	50,7	50,7	91	2
5	126	100	180	4
6	96,7	96,7	174	4
7	79,1	79,1	142	3
8	59,7	59,7	107	3
9	70	70	126	3
10	47,7	47,7	86	2
11	72,2	72,2	130	3
12	63,7	63,7	115	3
13	72,6	72,6	131	3
14	90,7	90,7	163	4
15	84,4	84,4	152	4
16	85,9	85,9	155	4
17	69,45	69,45	125	3
18	61,55	61,55	111	3
19	48,18	48,18	87	2
20	68,45	68,45	123	3
21	57	57	103	3
22	68,45	68,45	123	3
23	67,9	67,9	122	3
24	109	100	180	4
25	88,7	88,7	160	4
26	71,9	71,9	129	3
27	83,5	83,5	150	4
28	69,3	69,3	125	3
29	111,3	100	180	4
30	83,4	83,4	150	4
31	109,3	100	180	4
32	85,6	85,6	154	4
33	56,82	56,82	102	3
34	62,27	62,27	112	3
35	69,55	69,55	125	3
36	95,91	95,91	173	4
37	119,2	100	180	4
38	94,73	94,73	171	4
39	123	100	180	4
40	75,9	75,9	137	3
41	76,1	76,1	137	3
42	52,1	52,1	94	2
43	85,82	85,82	154	4

Nr pacjenta	Masa ciała (kg)	Skorygowana masa ciała (kg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (mg)	Zapotrzebowanie na Adcetris® (fiolki)
44	64	64	115	3
45	55	55	99	2
46	99,1	99,1	178	4
47	67	67	121	3
48	66	66	119	3
49	42,5	42,5	77	2
50	60	60	108	3
51	52	52	94	2
52	62	62	112	3
53	64	64	115	3
54	92	92	166	4
55	69	69	124	3
56	82	82	148	3
57	51,8	51,8	93	2
58	66,4	66,4	120	3

SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Chłoniaki w Polsce: udział poszczególnych podtypów wg ICD10 (opracowanie własne na podstawie danych KRN za 2010 rok).....	11
Tab. 3. Liczba rozpoznań chłoniaków wg kategorii ICD10 w Polsce w latach 1999-2010 (na podstawie danych KRN).....	13
Tab. 4. Liczba rozpoznań chłoniaków wg kategorii ICD10 oraz grupy wiekowej w Polsce w roku 2010 (na podstawie danych KRN).....	14
Tab. 5. Częstość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków z komórek T (za Vose 2008 oraz Świerkowska-Czeneszew 2011). ⁴	16
Tab. 6. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+” (projekt na dzień 11.02.2013).....	18
Tab. 7. Wskazania do stosowania brentuksymabu vedotin na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	19
Tab. 8. Udział pacjentów młodocianych w całkowitej populacji chorych z chłoniakami w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych KRN).....	19
Tab. 9. Liczba autologicznych przeszczepów komórek macierzystych w Polsce - dane empiryczne NFZ oraz oszacowanie na potrzeby analizy (JGP: S21, Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych).....	21
Tab. 10. Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do Programu Lekowego: populacja 1. - chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku	21
Tab. 11. Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do Programu Lekowego: populacja 2. - chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.....	22
Tab. 12. Odsetek pacjentów z sALCL wśród chorych z chłoniakiem z komórek T (Vose 2008).....	24
Tab. 13. Odsetek pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL (opracowanie własne).....	24
Tab. 14. Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do Programu Lekowego: populacja 3. - chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.....	24
Tab. 15. Struktura i liczebność populacji docelowej dla programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”.....	25
Tab. 16 Cena preparatu Adcetris® zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy.....	26
Tab. 17. Oszacowanie średniego zapotrzebowania na Adcetris® w oparciu o rozkłady masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych II fazy (opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez producenta).....	27
Tab. 18. Koszt podania brentuksymabu.....	29
Tab. 19. Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym leczenia chłoniaków złośliwych.....	29
Tab. 20. Działania niepożądane podczas leczenia brentuksymabem vedotin w badaniach klinicznych u pacjentów z HL oraz sALCL: częstość występowania i koszty.....	30

Tab. 21. Zestawienie kosztów leczenia działań niepożądanych wraz z założeniami.....	30
Tab. 22. Populacja i zapotrzebowanie na brentuksymab vedotin w programie lekowym: scenariusz nowy – podstawowy.	34
Tab. 23. Koszty scenariusza nowego – podstawowego.	35
Tab. 24. Populacja i zapotrzebowanie na brentuksymab vedotin w programie lekowym: scenariusz nowy – minimalny.	38
Tab. 25. Koszty scenariusza nowego – minimalnego.	39
Tab. 26. Populacja i zapotrzebowanie na brentuksymab vedotin w programie lekowym: scenariusz nowy – maksymalny.	42
Tab. 27. Koszty scenariusza nowego – maksymalnego.	43
Tab. 28. Masa ciała pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Younes 2012 oraz oszacowanie zapotrzebowania na Adcetris® (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).	48
Tab. 29. Masa ciała pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek w badaniu Pro 2012 oraz oszacowanie zapotrzebowania na Adcetris® (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).	51

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Liczba zachorowań na chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C.81) w Polsce w latach 2000-2010 (źródło: dane Centrum Onkologii, http://epid.coi.waw.pl/krn/).....	11
Ryc. 2. Liczba zgonów spowodowanych chłoniakiem Hodgkina (ICD-10 C.81) w Polsce w latach 2000-2010 (źródło: dane Centrum Onkologii, http://epid.coi.waw.pl/krn/).....	11
Ryc. 3. Chłoniaki w Polsce: udział poszczególnych podtypów wg ICD10 (opracowanie własne na podstawie danych KRN za 2010 rok).....	12
Ryc. 4. Dynamika zmian zapadalności na chłoniaki w Polsce w latach 1999 – 2010 (na podstawie danych KRN).....	15
Ryc. 5. Dynamika zmian zapadalności na chłoniaki z podziałem na rozpoznania wg ICD10, w Polsce w latach 1999 – 2010 (na podstawie danych KRN).....	15
Ryc. 6. Oszacowanie zapotrzebowania na Adcetris® (liczba fiolek) w oparciu o rozkłady masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych II fazy – Younes 2012 oraz Pro 2012 (opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez producenta).	27
Ryc. 7. Histogram masy ciała u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Younes 2012 (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).....	28
Ryc. 8. Histogram masy ciała u pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek w badaniu Pro 2012 (opracowanie własne na podstawie danych z badania dostarczonych przez producenta).	28
Ryc. 9. Udział trzech wyróżnionych wskazań w całkowitej liczbie pacjentów wchodzących do programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”.....	33

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Nowotwory Układu Chłonnego. Redakcja naukowa prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011.
- ² Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2012
- ³ Kurczab P. Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek – trzy różne jednostki chorobowe. Onkol. Prak. Klin. 2011;7(3):146–151.
- ⁴ 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;26,4124–30.
- ⁵ Świerkowska-Czeneszew M. Rozdział XVIII. Chłoniaki z obwodowych komórek T. W: Walewski J (red.). Nowotwory układu chłonnego. CMKP 2011. Str. 166.
- ⁶ Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR. A Phase I Weekly Dosing Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. Clin. Cancer Res. 2012;18:248-55.
- ⁷ Stanowiska ekspertów: [redacted] przesłane w dniach 21.02.2013 i 24.02.2013 drogą poczty elektronicznej przez [redacted] z firmy Sampi Research.
- ⁸ Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2008 Jul;19(7):1312-9.
- ⁹ Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management Am. J. Hematol. 2012;87:1097–1103.
- ¹⁰ Horning S: Hodgkin's disease. In Kaye S, editor. Textbook of Medical Oncology, 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2000. pp 461–474.
- ¹¹ Meder J. Rozdział XV. Chłoniak Hodgkina. W: Walewski J (red.). Nowotwory układu chłonnego. CMKP 2011. Str. 142.
- ¹² Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood 2010;116:3418-25.
- ¹³ Delsol G, Brugieres L, Gaulard P, et al. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive and anaplastic large cell lymphoma ALK-negative. 2009. Report No.: 3(1):51-57. Hematology Meeting Reports 2009;3(1):51-7.
- ¹⁴ Brugières L, Quartier P, Le Deley C, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: Treatment results in a series of 41 children - a report from the French Society of Pediatric Oncology. Ann Oncol 2000;11(1):53-8.

- ¹⁵ Fanin R, Sperotto A, Silvestri F, et al. The therapy of primary adult systemic CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: Results of 40 cases treated in a single center. *Leukemia and Lymphoma* 1999;35(1-2):159-69.
- ¹⁶ Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2183-9.
- ¹⁷ Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T. 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;30:2190-6.
- ¹⁸ Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 r.
- ¹⁹ Załącznik 2 do Zarządzenia nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 r.
- ²⁰ ██████████ M. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2013 (Rozdział 2.10.6 Koszt leczenia działań niepożądanych oraz aneks 7.3 i 7.4).
- ²¹ ██████████ Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek – analiza kliniczna. HealthQuest 2013, str. 43 i 46.

