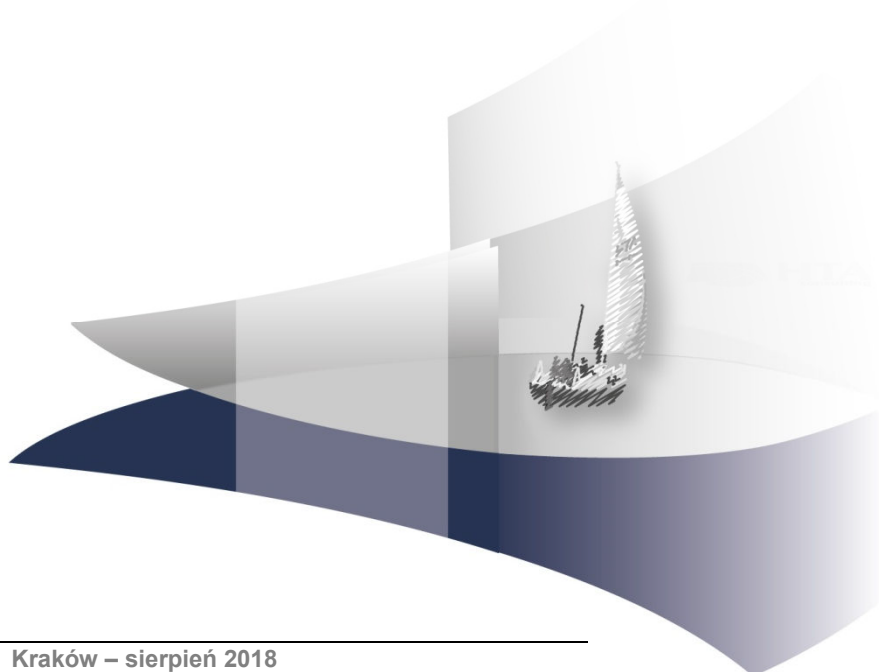


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W TERAPII SKÓRNEGO CHŁONIAKAT-KOMÓRKOWEGO (ZIARNINIAKA GRZYBIASTEGO I PIERWOTNEGO SKÓRNEGO CHŁONIAKA ANAPLASTYCZNEGO Z DUŻYCH KOMÓREK T) Z OBECNOŚCIĄ EKSPRESJI CD30

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 sierpnia 2018 r.

W dniu 21 maja 2019 roku analizę zmodyfikowano w zakresie zakładanego horyzontu czasowego analizy, oszacowania wielkości populacji docelowej i rejestracyjnej dla preparat Adcetris® oraz danych kosztowych aktualnych na dzień złożenia wniosku.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Polska (od 01.02. 2019 Takeda Pharma)

Ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	10
1.4. Interwencja oceniana	12
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	14
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	14
2.2. Forma analizy	15
2.3. Perspektywa analizy	15
2.4. Horyzont czasowy analizy	15
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	16
2.6. Populacja docelowa	16
2.7. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	21
2.8. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej	25
2.9. Zużycie zasobów	26
2.9.1. Dawkowanie leków	26
2.9.2. Czas trwania leczenia	28
2.9.3. Czas wolny od progresji	29
2.9.4. Postępowanie po wystąpieniu progresji	29
2.10. Koszty	30
2.10.1. Koszty leków	30
2.10.2. Pozostałe kategorie kosztowe	33
2.11. Analiza wrażliwości	34
2.12. Podsumowanie założeń analizy	35
■ [REDAKTURA]	37
■ [REDAKTURA]	37
■ [REDAKTURA]	37
■ [REDAKTURA]	37
■ [REDAKTURA]	38

■ [REDACTED]	38
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	40
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	42
4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	44
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	44
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	44
■ [REDACTED]	46
6. OGRANICZENIA.....	49
7. DYSKUSJA	50
8. SPIS ELEMENTÓW	51
9. BIBLIOGRAFIA	53
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	56
ANEKS A.....	58
A.1. Analiza wrażliwości	58
■ [REDACTED]	59
■ [REDACTED]	60
■ [REDACTED]	61
A.2. Populacja docelowa	61
A.2.1. Źródła danych	61
A.2.2. Analiza danych.....	64

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
BX	Beksaroten
BV	Brentuksymab vedotin
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTCL	Skórny chłoniak z komórek T (<i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HL	Chłoniak ziarniczny (<i>Hodgkin lymphoma</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MF	Ziarniniak grzybiasty (<i>Mycosis fungoides</i>)
MTX	Metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
pcALCL	Pierwotny skórny anaplastyczny chłoniak komórek dużych (<i>Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PL	Program lekowy
[REDACTED]	[REDACTED]
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on treatment</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie i/lub molekularnie skórnym chłoniakiem T-komórkowym z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) (plik obliczeniowy analizy umożliwia wygenerowanie wyników również z perspektywy NFZ + pacjent. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku.

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych dotyczących zarówno chorobowości, jak i zapadalności, w celu uwzględnienia, że do populacji docelowej kwalifikować się będą zarówno pacjenci potencjalnie spełniający kryteria kwalifikacji do PL dla BV już w chwili wdrożenia PL, jak również nowi pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do PL w kolejnych latach analizy.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt kwalifikacji i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnej linii (po progresji choroby),
- koszty opieki terminalnej.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pozostałych rozważanych technologii (BX, MTX oraz substancji stosowanych po progresji choroby) [REDACTED]

koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawione w komunikatach DGL, w oparciu o wykaz leków refundowanych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

BV jest skuteczniejszy niż aktualnie stosowane terapie w populacji pacjentów z MF i pcALCL (beksaroten, metotreksat). Pozytywna decyzja o refundacji brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów, jaką jest aktualny brak dostępu do skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi na leczenie u chorych z CTCL CD30+ (MF i pcALCL), leczonych uprzednio przynajmniej jedną dostępną terapią systemową.

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów ze skórno-łoniakiem T-komórkowym (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*), tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF, ang. *Mycosis fungoides*) lub pierwotnie skórno-łoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL, ang. *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

1.2. Problem zdrowotny

Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T, inaczej nazywane skórno-łoniakami T-komórkowymi są rzadkim nowotworem złośliwym układu chłonnego, w którym występuje klonalny rozrost komórek limfoidalnych – limfocytów T, zlokalizowany pierwotnie wyłącznie w obrębie skóry (w momencie rozpoznania nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych) [1–10]. Podział CTCL wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) obejmuje kilka typów choroby, z czego populację docelową w analizie stanowią pacjenci z ziarniniakiem grzybiastym oraz pierwotnie skórno-łoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T [11].

Zapadalność na CTCL w Polsce kształtuje się na poziomie 0,7–0,8 przypadków na 100 000 osób na rok [5]. Ziarniniak grzybiasty, stanowiący 44–60% przypadków CTCL, jest najczęściej występującym podtypem tego chłoniaka. Kolejno najczęściej występującymi podtypami CTCL są pierwotnie skórno-łoniakowe choroby limfoproliferacyjne CD30+ (30% przypadków CTCL), do których zalicza się pcALCL (około 8–13% przypadków CTCL) [11].

CTCL, w tym jego podtypy MF i pcALCL, charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu do chłoniaków układowych. Całkowite wyleczenie pacjenta z CTCL rzadko jest możliwe. Większość pacjentów z CTCL doświadcza objawów skórnych (wykwity skórne, świąd) od wczesnego stadium choroby. Jednakże klinicznie zmiany te nie są specyficzne i niejednokrotnie mogą być przez długi czas mylone z innymi schorzeniami skóry (m.in. atopowym zapaleniem skóry, łuszczycą czy reakcjami alergicznymi skóry) [9, 12–15]. W późniejszych stadiach CTCL dochodzi do zajęcia przez zmiany chłoniakowe węzłów chłonnych, krwi, jak również innych organów [11]. W zaawansowanych stadiach choroby obserwuje się występowanie owrzodzeń, wtórnych zakażeń bakteryjnych na zmianach skórnych, erytrodermii, powiększenia węzłów chłonnych, jak również uciążliwego świądu skóry czy też bólu, które znacząco wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów [12, 13, 16, 17]. Stosunkowo dobre

rokowanie jest obecne w CTCL do stadium IIA, w bardziej zaawansowanej chorobie ryzyko zgonu pacjenta z powodu tego nowotworu ulega znacznemu wzrostowi. Uogólnienie procesu nowotworowego z zajęciem wielonarządowym, erythrodermią prowadzi do szybkiego zgonu, średni czas przeżycia chorych z transformacją wielkokomórkową w przebiegu MF nie przekracza 2 lat [2].

Wynik oceny immunofenotypowej w kierunku antygenu CD30 daje podstawę do klasyfikacji CTCL na CTCL CD30- oraz CTCL CD30+ [18]. Warunkiem rozpoznania pcALCL jest obecność ekspresji antygenu CD30, natomiast zgodnie z definicją MF ekspresja antygenu CD30 nie jest charakterystyczna dla tego podtypu CTCL, jednakże występuje ona u 30–50% pacjentów z MF i jest najczęściej związana z transformacją wielkokomórkową (LCT, ang. *large cell transformation*) [19].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [11].

1.3. Stan aktualny

W Polsce w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym z obecnością ekspresji antygenu CD30 po przynajmniej jednym leczeniu systemowym ze środków publicznych finansowane są:

- beksaroten (BX) – opcja zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowana w ramach programu lekowego B.66. „Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10: C84.0, C84.1)” w populacji zbliżonej do wnioskowanej,
- metotreksat (MTX) – opcja zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, refundowana w analizowanej populacji w ramach katalogu chemioterapii. Metotreksat najczęściej stanowi pierwszą linię leczenia systemowego (przed beksarotenem).

Z kolei w leczeniu pacjentów z pierwotnym skórnym chłoniakiem anaplastycznym z komórek T CD30+ po przynajmniej jednym leczeniu systemowym ze środków publicznych w Polsce finansowany jest:

- metotreksat w ramach katalogu chemioterapii.

Szczegółowy opis stosowanych w Polsce metod leczenia przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [11].

Liczebność populacji docelowej w roku 2019

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2019 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2020–2022.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.6. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2019 roku wynosi [REDACTED] osoby.

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

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

W 2017 roku koszty związane z leczeniem pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sezary'ego w ramach PL B.66 wyniosły 2,76 mln zł [20]. Zakładając, że:

- około 92,86% pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sezary'ego stanowią pacjenci z MF (na podstawie danych z publikacji Gałązka 2007 [21] oraz Szumera-Ciećkiewicz 2014 [22]),
- 40% pacjentów z MF ma ekspresję antygenu CD30 (Sokołowska-Wojdyło 2018 [19]),

wydatki na BX w populacji docelowej wyniosły w 2017 roku około 1,03 mln zł (Tabela 2).

Tabela 2.
Koszty związane z leczeniem pacjentów w PL B.66 w 2018 roku

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszty świadczeń
5.08.07.0000001	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	0,04 mln zł
5.08.09.0000092	BEXAROTENE - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2,53 mln zł
5.08.07.0000003	HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	0,03 mln zł
5.08.07.0000004	PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	0,04 mln zł
5.08.08.0000074	DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA BEKSAROTENEM ZIARNINIAKA GRZYBIASTEGO LUB ZESPOŁU SEZARY'EGO	0,12 mln zł
Łączne wydatki w populacji z MF i SS		2,76 mln zł
Wydatki w populacji z MF CD30+		1,03 mln zł

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2019 roku ([REDACTED]). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA.

Status rejestracyjny: Brentuksymab vedotin (Adcetris®) otrzymał w dniu 25 października 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 10 listopada 2017 roku [25].

Status refundacyjny w Polsce: Brentuksymab vedotin jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.77: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10: C81, C84.5)” [26].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [11].

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Adcetris®: dorośli pacjenci z MF CD30+ oraz pcALCL CD30+ uprzednio leczeni przynajmniej jedną terapią systemową. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 2020 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie interwencji uwzględnionych w analizie w scenariuszu istniejącym. Rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym ustalono, biorąc pod uwagę dane dotyczące rozpowszechnienia BV w ramach obowiązującego obecnie PL B.77.
4. Określono schematy dawkowania, koszty leków i ich podania, kwalifikacji i monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia kolejnej linii (po progresji choroby) oraz opieki paliatywnej.
5. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem BV oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej uwzględniono wyniki analizy ekonomicznej w zakresie czasu trwania terapii BV, BX i MTX oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2022 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania BV w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych (scenariusz istniejący). Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2022 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu BV w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [27], analiza powinna zostać przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. W ramach kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie, koszty ponoszone są przez pacjenta jedynie w przypadku prednizolonu stosowanego w ramach schematu CHOP po progresji choroby, a wyniki analizy z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjent są niemal identyczne. W związku z tym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ. Niemniej jednak plik obliczeniowy analizy umożliwia wygenerowanie wyników również z perspektywy NFZ + pacjent.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Adcetris® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2020 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [28] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [29], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Adcetris® na terenie Unii Europejskiej w dniu 25 października 2012r. Produkt ten jest refundowany w Polsce od 1 maja 2016 r. w leczeniu:

- pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,
- pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+,

w ramach programu lekowego B.77: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10: C81, C84.5)” [30]. Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych w 2017 roku BV otrzymały 154 osoby w ramach wymienionych wyżej wskazań [20].

2.6. Populacja docelowa

[Redacted content]

W celu uwzględnienia w analizie zarówno pacjentów, którzy potencjalnie będą spełniać kryteria kwalifikacji do PL dla BV już w chwili wdrożenia PL, jak i nowych pacjentów (którzy pojawiać się będą w kolejnych latach analizy), oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące chorobowości CTCL dla pierwszego roku analizy (2020 r.) oraz dane dotyczące zapadalności na CTCL dla wszystkich lat analizy (lata 2020-2022). Kolejne etapy szacowania

jak i pacjenci, którzy są po więcej niż jednej linii leczenia systemowego i kwalifikują się do PL rzeczywiście w chwili uruchomienia PL. Oszacowana liczebność populacji docelowej odnosi się zatem do pacjentów, którzy są potencjalnymi kandydatami do włączenia do PL dla BV, jednak nie uwzględnia czasu kiedy to może nastąpić. W związku z tym w analizie uwzględniono dodatkowy parametr, tj. tempo napływu pacjentów. Założono, że pacjenci potencjalnie spełniający kryteria kwalifikacji do PL dla BV w chwili rozpoczęcia analizy, pojawiać się będą stopniowo w kolejnych latach analizy. Proponowany PL w jego zasadniczych zapisach jest spójny z obecnie obowiązującym PL dla BX, co oznacza że zwyczajnie terapeutyczne i znajomość zapisów PL jest już ustabilizowana wśród lekarzy. Pozwala to założyć, że „wychwyty” pacjentów będzie stosunkowo szybki. Jak wynika z badania ALCANZA oraz opinii AOTMiT z RDTL potrzeba medyczna w rozważanej populacji docelowej jest duża, więc lekarze nie powinni zwlekać z podjęciem decyzji terapeutycznej.

[Redacted text block]

W tabeli poniżej zestawiono finalne dane dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem stopniowego napływu pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do PL dla BV już na początku 2020 roku oraz napływu nowych pacjentów (których liczba oszacowana została w oparciu o dane dotyczące zapadalności). Przedstawione dane (z uwzględnieniem stopniowego napływu pacjentów) zostały uwzględnione w obliczeniach analizy.

[Redacted table header]

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

[Redacted table footer]

4. Uwzględniono niepewność pozostałych parametrów determinujących wielkość populacji docelowej.

Spośród parametrów uwzględnionych w oszacowaniach liczebności populacji docelowej największą niepewnością charakteryzują się (oprócz tempa napływu pacjentów):

- odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym,
- odsetek pacjentów z CD30 (wyłącznie w populacji MF).

W związku z tym rozważono wariant minimalny i maksymalny oszacowań liczebności populacji docelowej, z uwzględnieniem zmienności wspomnianych parametrów (wariant B1 i B2). W przypadku odsetka pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym (54% w analizie podstawowej) rozważono wartości 37% i 70% - są to wartości wskazane przez ekspertów na potrzeby analizy wpływu na budżet dla produktu Targretin® [34], na podstawie których wyznaczona została średnia wartość parametru uwzględniona w analizie podstawowej. [REDACTED]

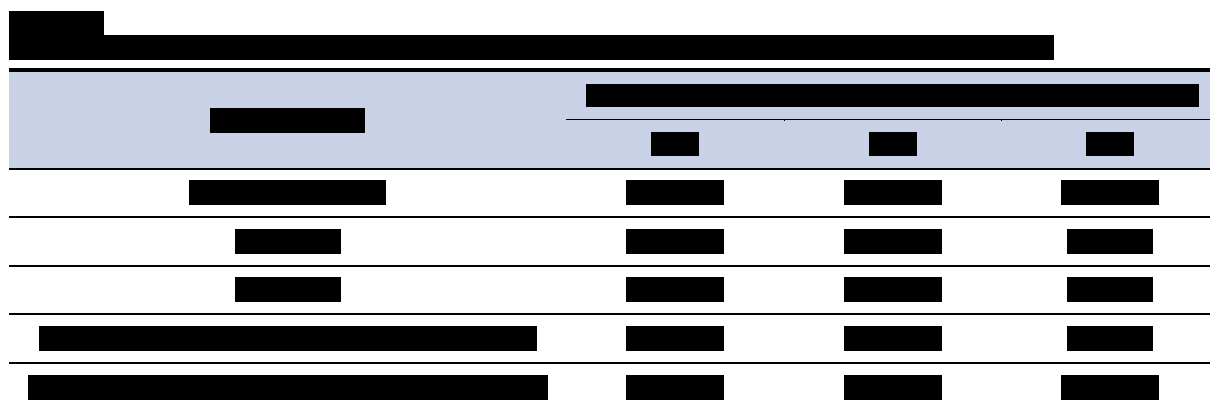
[REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły dotyczące wymienionych odsetków zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.5 oraz A.2.2.7). Uwzględniono jednoczesną zmianę obu wymienionych parametrów.

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

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie podstawowej oraz rozważanych wariantach analizy wrażliwości.



2.7. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Adcetris® wskazania do jego stosowania obejmują:

- leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,
- leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek,
- leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT,
- leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [23].

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji, w których wnioskowana technologia, tj. preparat Adcetris®, może być zastosowany, przedstawiono poniżej.

Populacja dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia oraz populacja dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek

Adcetris® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.77 [30]. Wskazana w PL B.77 populacja jest szersza względem populacji określonej w ChPL, która obejmuje jedynie dorosłych pacjentów (PL został rozszerzony o populację pediatryczną na wniosek Ministra Zdrowia w 2017 r.). Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych w II półroczu 2016 roku brentuksymab vedotin otrzymało 70 osób, zaś w 2017 roku 154 osoby [20]. Niemniej jednak w 2017 roku świadczenie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu B.77 u dzieci rozliczono dla jednej osoby [20]. W świetle przytoczonych danych NFZ oraz wyników oszacowań

populacji docelowej dla BV przedstawionych we wniosku refundacyjnym dla Adcetris® stosowanego we wskazaniu nawrotowy/oporny HL założono, że w 2017 roku wszyscy pacjenci z rozważanej populacji kwalifikujący się do leczenia BV otrzymali to leczenie, a liczba ta będzie stała w kolejnych latach refundacji BV w Polsce. W związku z powyższym przyjęto, że łączna liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia oraz dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek w 2019 roku wynosi 153 osoby.

Tabela 9.

Liczebność populacji z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach oraz układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek

Parametr	2019
Liczba osób w PL B.77 w 2017 roku	154
Liczba dorosłych pacjentów w PL B.77 w 2017 roku	153
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia oraz z nawrotowym/opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek	153

Populacja dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT

Informacje dotyczące liczby wykonywanych w Polsce przeszczepień autologicznych komórek krwiotwórczych zaczerpnięto z biuletynów Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, gdzie przedstawiono dane dla przeszczepień wykonanych w latach 2012-2017 wraz z wyszczególnieniem rozpoznań stanowiących wskazania do przeszczepienia [36–42], w tym chłoniaka Hodgkina. Założono, że liczba wykonanych procedur ASCT we wskazaniu HL i liczba pacjentów z HL, u których je wykonano, są tożsame. Przyjęto, że roczna liczba pacjentów z HL, u których dokonano ASCT, będzie w kolejnych latach stała i ukształtuje się na poziomie średniej z lat 2012-2017, wynoszącej 117 pacjentów.

Z uwagi na brak informacji w biuletynach Poltransplantu na temat liczby wykonanych przeszczepień autologicznych z podziałem na biorców dorosłych i pediatrycznych, odsetek pacjentów dorosłych spośród wszystkich pacjentów z HL, u których wykonywane są te procedury, oszacowano na podstawie danych NFZ. Hospitalizacje związane z ASCT (bez względu na rozpoznanie przedmiotowe) raportowane są przez NFZ w statystykach Jednorodnych Grup Pacjentów dla lat 2009 – 2017, a rozliczane są w ramach grupy S21 – *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych* [43]. Średni ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych w latach 2009 – 2017 odsetek dorosłych wśród wszystkich biorców ASCT oszacowano na podstawie przytoczonych danych na 95,5%.

W obrębie HL wyróżnia się dwa podtypy: klasyczny i guzkowy z przewagą limfocytów, przy czym obecność ekspresji antygenu różnicowania komórkowego CD30 stwierdza się zawsze w klasycznej postaci HL, u pacjentów z typem guzkowym z przewagą limfocytów CD30 nie występuje [44–46]. Na podstawie danych literaturowych przyjęto, że klasyczny HL stanowi 95% przypadków HL w Polsce [44, 45].

Zgodnie z badaniem ankietowym przeprowadzonym przez firmę PEX PharmaSequence w okresie czerwiec-lipiec 2018 roku niekorzystne czynniki rokownicze w okresie bezpośrednio poprzedzającym pierwszy ASCT wystąpiły u 14 z 58 badanych (24%) [47]. Nie uzyskano odpowiedzi w przypadku 6 pacjentów, zatem odsetek pacjentów, u których wystąpiły niekorzystne czynniki rokownicze przed pierwszym ASCT wynosi 27% (14/(58-6)). Jednocześnie podano, że oporność na leczenie pierwszej linii (brak całkowitej remisji), która jest jednym z czynników ryzyka nawrotu lub progresji choroby u pacjentów po ASCT wymienionym w badaniu AETHERA, dotyczyła 39 z 58 pacjentów (67%) [47].

[REDACTED]

W oparciu o podane odsetki, wyliczono że populacja dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT i można zastosować u nich BV zgodnie z zapisem ChPL, wynosi [REDACTED] pacjentów (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczebność populacji z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT

Parametr	2019
Liczba pacjentów z HL, u których dokonano ASCT	117
Odsetek dorosłych pacjentów z HL wśród pacjentów, u których dokonano ASCT	95,5%
Odsetek pacjentów z HL z obecnością ekspresji CD30	95,0%
[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia	[REDACTED]

Populacja dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe

Wg danych Państwowego Zakładu Higieny przedstawionych w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Targretin® chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce w 2004 roku wynosiła 1,6/100 000 osób [32]. Liczba ludności Polski w 2019 roku wg prognozy GUS wyniesie 38 200 552 osoby [31]. W związku z powyższym oszacowano, że w Polsce w 2019 roku będzie 611 pacjentów z CTCL. Na podstawie danych KRN o zapadalności na obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T (ICD-10: C84) przyjęto, że 95,45% stanowią dorośli pacjenci z CTCL. Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym przyjęto na poziomie 53,50% w oparciu o opinię ekspertów przedstawioną w analizie wpływu na budżet dla produktu Targretin® [34]. Wśród CTCL oprócz MF i pcALCL wyróżnia się: zespół Sezary'ego, *lymphomatoid papulosis*, białaczkę/chłoniak T-komórkowy dorosłych, podskórny chłoniak T-komórkowy typu *panniculitis*, pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego oraz pierwotnie skórnym chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (NOS). Ekspresja antygenu CD30 występuje u wszystkich pacjentów z diagnozą pcALCL oraz *lymphomatoid papulosis*, gdyż należą one do grupy pierwotnie skórnych T-komórkowych chorób limfoproliferacyjnych CD30+. Pozostałe podtypy, u których może wystąpić ekspresja CD30 to: MF, NOS oraz pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego [35]. Wg informacji zawartych w publikacji Sokołowska-Wojdyło 2018 [19] ekspresja antygenu CD30 w MF występuje w 30-50% przypadków. Przyjęto, więc że ekspresja antygenu CD30 występuje średnio u 40% pacjentów z MF, NOS oraz pozawęzłowym chłoniakiem NK/T-komórkowym typu nosowego. MF jest najczęstszym podtypem CTCL, więc założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wynik oszacowań. Biorąc pod uwagę odsetki pacjentów z poszczególnymi typami CTCL przedstawione w rozdziale A.2.2.4 oraz częstość występowania CD30+ w populacji z CTCL, oszacowano, że CD30+ występuje średnio u 44,36% pacjentów z CTCL.

W poniższej tabeli zestawiono poszczególne parametry oraz kroki uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji obejmującej pacjentów ze skórnym T-komórkowym chłoniakiem CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii.

Tabela 11.
Liczba dorosłych pacjentów ze skórnym T-komórkowym chłoniakiem CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii

Liczebność populacji docelowej	2019
Liczba ludności Polski	38 200 552
Chorobowość CTCL w Polsce	0,002%
Odsetek dorosłych wśród pacjentów z CTCL w Polsce	95,45%
Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym	53,50%
Odsetek pacjentów z CD30+ CTCL	44,36%
Liczba dorosłych pacjentów ze skórnym T-komórkowym chłoniakiem CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii	138

Podsumowanie

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których brentuksymab vedotin może mieć zastosowanie, to około [REDACTED] pacjentów w 2019 roku.

Tabela 12.
Liczebność populacji, u której można zastosować preparat Adcetris®

Populacja	2019
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia oraz liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek	153
Liczba dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentów z CTCL CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii	138
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDACTED]

2.8. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej

BX i MTX w scenariuszu istniejącym

W populacji pacjentów z pcALCL wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym stosują MTX.

W celu ustalenia rozpowszechnienia BX i MTX wykorzystano dane dotyczące wydatków ponoszonych w ramach PL B.66 (z zawężeniem do populacji MF CD30+) oraz wydatków oszacowanych w niniejszej analizie w analogicznej grupie pacjentów (szczegóły w rozdziale 1.3). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Plik obliczeniowy analizy umożliwia wygenerowanie wyników analizy przy innych wartościach rozpowszechnienia BX w scenariuszu istniejącym, przy czym założenia w tym zakresie nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy.

BV w scenariuszu nowym

Rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym ustalono, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie BV w ramach PL B.77 [48]. Szacowana liczebność populacji docelowej dla PL B.77 wynosi ok. 150 osób (na podstawie dokumentu BIA dla BV dołączonego do wniosku refundacyjnego w ramach PL B.77). Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych, w 2017 roku, tj. pierwszym pełnym roku funkcjonowania PL, 154 osoby zostały objęte leczeniem w ramach PL B.77 [20]. Rozpowszechnienie BV stosowanego w ramach wspomnianego PL kształtuje się zatem na poziomie ok. 100%. [REDACTED]

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono założenia w zakresie rozpowszechnienia terapii uwzględnione w analizie.

[REDACTED]

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

2.9. Zużycie zasobów

2.9.1. Dawkowanie leków

Dawkowanie BV oraz BX ustalono zgodnie z zapisami projektu PL dla BV i obowiązującego PL dla BX, tj. w oparciu o ChPL tych substancji. Zgodnie z zapisem PL B.66 terapię BX można rozpocząć od dawki 150 mg/m² p.c. na dobę, podawanej przez okres 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m² p.c. na dobę [49]. [REDACTED]

Według zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [5] u pacjentów z MF po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia można zastosować doustny MTX w dawce 20-30 mg tygodniowo, natomiast w przypadku chorych na pcALCL w dawce do 30 mg tygodniowo. [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na niski koszt MTX, założenie pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 14.
Dawkowanie oraz częstość podania interwencji uwzględnionych w analizie

Interwencja	Dawkowanie	Liczba podań		
BV	Dla pacjentów o masie ciała < 100 kg dawka 1,8 mg/kg m.c. Dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg dawka 180 mg.	1 raz na 3 tygodnie		
	150 mg/m ² p.c. przez pierwszych 14 dni, następnie 300 mg/m ² p.c. zgodnie ze schematem:			
	Zakres dla BSA	Liczba mg/dobę		
		Liczba tabletek		
BX	0,88-1,12	300	4	1 raz na dobę
	1,13-1,37	375	5	
	1,38-1,62	450	6	
	1,63-1,87	525	7	
	1,88-2,12	600	8	
	2,13-2,37	675	9	
	2,38-2,62	750	10	
MTX	[REDACTED]	1 raz na tydzień		

BSA – powierzchnia ciała (ang. *Body Surface Area*)

W analizie uwzględniono możliwość stosowania kolejnej linii leczenia po przerwaniu terapii BV, BX oraz MTX w związku z wystąpieniem progresji choroby. Założono, że pacjenci poddawani są terapii gemcytabiną, schematem CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) lub doksorubicyną liposomalną. Dawkowanie poszczególnych substancji, częstość podania oraz rozpowszechnienie terapii zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [51]. Należy mieć na uwadze, że chemioterapia systemowa stanowi ostateczną alternatywę w leczeniu pierwotnych chłoniaków skórnych CD30+, gdyż częściej prowokuje groźne dla życia powikłania infekcyjne niż prowadzi do długotrwałych remisji [19].

Tabela 15.
Dawkowanie, częstość podania i czas trwania kolejnej linii leczenia substancjami uwzględnionymi w analizie

Schemat	Interwencja	Dawkowanie
GEM	Gemcytabina	1000 mg/m ² w 1. 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu
CHOP	Cyklofosfamid	750 mg/m ² p.c. w 1. dniu 21-dniowego cyklu
	Doksorubicyna	50 mg/m ² p.c. w 1. dniu 21-dniowego cyklu

Schemat	Interwencja	Dawkowanie
	Winkrystyna	1,4 mg/m ² p.c. w 1. dniu 21-dniowego cyklu
	Prednizolon	100 mg przez pierwsze 5 dni 21-dniowego cyklu
DOX liposomalna	Dokсорubicyna liposomalna	30 mg/m ² p.c. 1 raz w miesiącu

Dawkowanie BV jest zależne od masy ciała pacjentów, natomiast BX oraz substancji stosowanych po progresji choroby od powierzchni ciała pacjentów. Charakterystykę populacji uwzględnioną w analizie podstawowej określono na podstawie danych z badania Estymator 2006 [52], które są reprezentatywne dla warunków polskich (szczegóły w analizie ekonomicznej). W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę parametrów w szerokim zakresie, o +/- 20% względem wartości uwzględnionych w analizie podstawowej (wariant D1, D2).

Tabela 17.
Charakterystyka populacji uwzględniona w analizie

Parametr	Założenia	Masa ciała	Powierzchnia ciała
Wariant podstawowy	Estymator 2006 [52]	72,51 kg	1,84 m ²
Wariant D1	Masa i powierzchnia ciała niższa o 20% niż w analizie podstawowej	58,01 kg	1,47 m ²
Wariant D2	Masa i powierzchnia ciała wyższa o 20% niż w analizie podstawowej	87,01 kg	2,20 m ²

2.9.2. Czas trwania leczenia

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem BV, BX oraz MTX w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wymaga oszacowania czasu trwania terapii tymi lekami. [REDACTED]

W analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej dotyczące czasu trwania leczenia – krzywe ToT (ang. *time on treatment*) zaczerpnięte z badania ALCANZA. Krzywe ToT wykorzystano do modelowania

kosztów związanych z przyjmowanym leczeniem, tj. leków, ich podania i leczenia zdarzeń niepożądanych. Uwzględnione krzywe ToT są reprezentatywne dla czasu trwania terapii BV, BX i MTX w warunkach polskich (szczegóły w analizie ekonomicznej).

Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.

Tabela 18.
Czas trwania leczenia uwzględniony w analizie

Interwencja	Wariant podstawowy
BV	Zgodnie z krzywą ToT ^a , [REDACTED]
BX	
MTX	Zgodnie z krzywą ToT ^a

a) dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej

2.9.3. Czas wolny od progresji

W celu wyznaczenia kosztów monitorowania terapii BV, BX i MTX, oraz kosztów monitorowania po zakończeniu terapii tymi lekami (zarówno przed, jak i po wystąpieniu progresji) konieczne było uwzględnienie informacji o czasie pozostawania pacjentów w stanie wolnym od progresji. W tym celu wykorzystano krzywe PFS z analizy ekonomicznej. Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.

Dla BV i BX założono, że w przypadku zakończenia leczenia tymi lekami (zgodnie z krzywymi ToT) i dalszego pozostawania w stanie „brak progresji” (zgodnie z krzywymi PFS) naliczane są koszty monitorowania jak dla leków z katalogu chemioterapii (szczegóły w rozdziale 2.10.2).

2.9.4. Postępowanie po wystąpieniu progresji

W analizie przyjęto, że pacjenci stosujący BV, BX oraz MTX po wystąpieniu progresji choroby otrzymują kolejną linię leczenia, w ramach której poddawani są terapii GEM, schematem CHOP lub DOX liposomalną. Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej przyjęto, że pacjenci otrzymują leczenie wyżej wymienionymi schematami przez określoną liczbę cykli, a czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia modelowany jest w oparciu o krzywą czasu do rozpoczęcia kolejnej linii (TTST, ang. *Time to subsequent treatment*). Szczegóły zamieszczono w analizie ekonomicznej [51].

W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem pacjentów po wystąpieniu progresji choroby do zgonu pacjenta konieczne jest uwzględnienie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (opisanych powyżej) i przeżycia całkowitego pacjentów (OS, ang. *overall survival*) – liczba pacjentów w stanie „po progresji” (PPS, ang. *post-progression survival*) wyznaczana jest jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów w stanie OS i PFS. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej [51] dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w kolejnych cyklach wyznaczone na podstawie krzywych PFS i OS.

Ponadto w momencie zgonu pacjenta naliczany jest koszt związany z opieką paliatywną, wyznaczony przy założeniu pobytu pacjenta na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Koszt ten naliczany jest niezależnie od uwzględnienia innych kosztów. Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.

2.10. Koszty

2.10.1. Koszty leków

2.10.1.1. Koszty brentuksymabu vedotin i kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności” [29].

Adcetris® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.77: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” [30]. Jedyne aktualnie refundowane opakowanie tego leku (Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg) ujęte jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1142.0 *Brentuksymab vedotin*, a limit finansowania w tej grupie wyznaczony jest na poziomie ceny hurtowej brutto tego opakowania.

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla BV lek ten kwalifikował się będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją BV w leczeniu CTCL finansowanie odbywać się będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1142.0 *Brentuksymab vedotin*. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której

należy BV, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Adcetris® preparat będzie finansowany w ramach programu lekowego: „*Brentuksymab vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)*”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.10.1.2. Jednostkowe koszty pozostałych interwencji

koszty pozostałych interwencji stosowanych w ramach leczenia CTCL wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu IkarPro jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 06.2017 – 05.2018.

oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 06.2017 – 05.2018 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań.

Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Koszty jednostkowe pozostałych substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena za mg	
	NFZ - DGL	NFZ – WLR ^a
Beksaroten	0,40 zł	0,76 zł
Metotreksat	0,07 zł	0,07 zł

a) WLR – wykaz leków refundowanych

2.10.1.3. Podsumowanie kosztów terapii

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii lekami stosowanymi w leczeniu CTCL w zależności od przyjętych założeń analizy (Tabela 22). Koszty te wyznaczono z uwzględnieniem dawkowania oraz średniej masy i powierzchni ciała pacjentów.

Tabela 22.
Tygodniowe koszty terapii uwzględnionych w analizie podstawowej

Interwencja	NFZ - DGL	NFZ – WLR ^a
BX – pierwsze 2 cykle	835,68 zł	1 603,48 zł

Interwencja	NFZ - DGL	NFZ – WLR ^a
BX – kolejne cykle	1 462,45 zł	2 806,08 zł
MTX	1,54 zł	1,59 zł

a) WLR – wykaz leków refundowanych

2.10.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [51]. Szczegółowy opis oszacowania kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym. W tabeli poniżej zestawione zostały tygodniowe koszty wykorzystane w obliczeniach (Tabela 23).

Tabela 23.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Interwencja	Koszt	Uwagi
Koszty podania leków		
BV	486,72 zł	Jednostkowy koszt podania naliczany raz na 3 tygodnie, rozliczany w ramach hospitalizacji jednodniowej
BX – pierwszy cykl	108,16 zł	Jednostkowy koszt podania leku w trybie ambulatoryjnym
BX – kolejne cykle	0,00 zł	Kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii, co nie powoduje powstawania dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku
MTX – pierwszy cykl	119,10 zł	Jednostkowy koszt podania leku w trybie ambulatoryjnym
MTX – kolejne cykle	0,00 zł	Kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii, co nie powoduje powstawania dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku
Koszty kwalifikacji i monitorowania		
BV	74,00 zł	Wycena na podstawie ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym B.77, uwzględnia koszty kwalifikacji do proponowanego PL
BX	56,40 zł	Wycena na podstawie ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym B.66
MTX	34,24 zł	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii, przy założeniu, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
BV	██████	████████████████████
BX	██████	████████████████████

Interwencja		Koszt	Uwagi	
MTX				
Koszty leczenia kolejnej linii (po progresji choroby)				
Leki ^{a), b)}	GEM	67,36 zł / 141,63 zł	Naliczane przez określoną liczbę cykli z uwzględnieniem czasu do rozpoczęcia kolejnej linii modelowanego w oparciu o krzywą TTST. W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym leczenie w ramach kolejnej linii trwa od progresji do zgonu pacjenta (wariant H1)	
	CHOP	NFZ		83,60 zł / 91,46 zł
		NFZ + pacjent		88,93 zł / 96,79 zł
	DOX liposomalna	582,93zł / 885,08 zł		
Podanie leków	GEM	104,22 zł		
	CHOP	138,96 zł		
	DOX liposomalna	95,87 zł		
Monitorowanie		34,24 zł		
Koszty opieki terminalnej				
BV/BX/MTX		2 257,26 zł	Tygodniowy koszt wyznaczony przy założeniu pobytu pacjenta na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarym	

a) Koszty wyznaczone przy podstawowych założeniach dotyczących masy i powierzchni ciała pacjentów

b) Koszty wg DGL / koszty wg WLR

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: Tempo napływu pacjentów,
- wariant B: Liczebność populacji docelowej,
- wariant C: Rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym,
- Wariant D: Masa ciała pacjentów i powierzchnia ciała pacjentów,
- [REDACTED]

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

Dodatkowo rozważono wariant analizy, w którym uwzględnione zostały wydatki na BV we wszystkich refundowanych wskazaniach (wnioskowane wskazanie, PL B.77) (wariant F). Wyniki dla tego wariantu zostały przedstawione łącznie z wynikami jednokierunkowej analizie wrażliwości.

2.12. Podsumowanie założeń analizy

W poniższej tabeli (Tabela 24) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 24.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba ludności Polski	GUS	[31]
	Zapadalność na obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T	KRN	[33]
	Chorobowość CTCL w Polsce	AWA Targretin®	[32]
	Odsetek dorosłych wśród pacjentów z CTCL	KRN	[33]
	Odsetek pacjentów z CTCL wśród pacjentów z C84	Gałązka 2007, Szumera-Ciećkiewicz 2014	[21, 22]
	Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym	Analiza wpływu na budżet dla produktu Targretin®	[34]
	Odsetek pacjentów z MF oraz pcALCL wśród pacjentów z CTCL	Gałązka 2007, Szumera-Ciećkiewicz 2014	[21, 22]
	Odsetek pacjentów z CD30 wśród pacjentów z MF	Sokołowska-Wojdyło 2018, Scarisbrick 2015, Gru 2018	[19, 54, 55]
	Odsetek pacjentów z CD30 wśród pacjentów z pcALCL	Analiza problemu decyzyjnego	[11]
	Rozpowszechnienie	Odsetki pacjentów rozpoczynających leczenie BV w scenariuszu nowym	Rozpowszechnienie w PL B.77, AWA Adcetris®, założenie
Rozpowszechnienie BX i MTX w populacji z MF		Ankiety eksperckie	[50]
Rozkład pacjentów na terapie stosowane w ramach kolejnej linii leczenia (po progresji choroby)		Analiza ekonomiczna	[51]
Zużycie zasobów	Masa i powierzchnia ciała pacjentów	Estymator 2006, obliczenia własne	[52]
	Dawkowanie BV	ChPL Adcetris	[23]
	Dawkowanie pozostałych leków	Analiza ekonomiczna	[51]
	Odsetek pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę BX	Ankiety eksperckie	[50]
	Czas trwania leczenia	Projekt PL, Analiza ekonomiczna	[24, 51]
	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii	Analiza ekonomiczna	[51]

	Parametr	Źródło	Referencje
	Odsetki pacjentów pozostających w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon.	Analiza ekonomiczna	[51]
Koszty	Leki	Dane Zamawiającego, Obwieszczenie MZ, IkarPro	[20, 26]
	Pozostałe kategorie kosztowe	Analiza ekonomiczna	[51]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header]

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

[Redacted section header]

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Adcetris® (brentuksymab vedotin) podawany jest pacjentom w postaci wlewu dożylnego. Zgodnie z ChPL preparat Adcetris® należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [23].

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania produktu Adcetris® ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię skórných chłoniaków T-komórkowych. Ponadto produkt leczniczy Adcetris® jest już finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach PL B.77 w leczeniu opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z populacji docelowej będą w stanie prowadzić również terapię brentuksymabem vedotin.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Adcetris® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Adcetris® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Adcetris® w terapii dorosłych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie i/lub molekularnie skórnym chłoniakiem T-komórkowym z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

Tabela 36.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu produktu Adcetris® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie brentuksymabu vedotin pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych u dorosłych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie i/lub molekularnie skórnym chłoniakiem T-komórkowym z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6. OGRANICZENIA

- Ograniczenia analizy ekonomicznej, w związku z wykorzystaniem danych z tej analizy i przyjęciem analogicznych założeń w zakresie modelowania kosztów, są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością ze względu na wykorzystanie danych dotyczących odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego oraz odsetka pacjentów z CD30+ wśród pacjentów z MF, których wartości zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W oszacowaniach liczby nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL dla BV uwzględniono dane KRN dotyczące liczby diagnozowanych pacjentów z CTCL z lat 2020-2022. W rzeczywistości nowi pacjenci będą pacjentami zdiagnozowanymi w latach wcześniejszych (i zgodnie z danymi KRN ich liczba byłaby mniejsza niż w latach 2020-2022), co nie zostało uwzględnione ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących przesunięcia czasowego (diagnoza choroby -> moment spełnienia kryteriów włączenia do PL dla BV). Nie uwzględniono również śmiertelności w okresie od diagnozy do momentu spełnienia kryteriów włączenia do PL dla BV. W efekcie uwzględniona w analizie liczba nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL dla BV może być przeszacowana, co jest założeniem konserwatywnym.
- Tempo napływu pacjentów, którzy potencjalnie będą spełniać kryteria kwalifikacji do PL dla BV już w chwili wdrożenia PL, przyjęto na podstawie założeń arbitralnych. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris® w terapii dorosłych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie i/lub molekularnie skórniakiem T-komórkowym z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono z wykorzystaniem danych dotyczących zarówno chorobowości, jak i zapadalności CTCL, w celu uwzględnienia, że do populacji docelowej kwalifikować się będą zarówno pacjenci potencjalnie spełniający kryteria kwalifikacji do PL dla BV już w chwili wdrożenia PL, jak również nowi pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do PL w kolejnych latach analizy. Wyniki oszacowań obarczone są niepewnością ze względu na charakter wykorzystanych w oszacowaniach danych, przy czym w analizie przyjęto założenia konserwatywne.

Zapisy projektowanego PL nie wykluczają zastosowania BV po BX. Biorąc pod uwagę, że BV jest opcją równorzędną do BX we wcześniejszych stadiach MF, i opcją preferowaną nad BX w stadiach bardziej zaawansowanych, stosowanie BV po BX w praktyce klinicznej w Polsce wydaje się być mało prawdopodobnym. Wyjątkiem mogą być pacjenci, którzy otrzymają BX jeszcze przed wprowadzeniem PL dla BV (i później spełniać będą kryteria kwalifikacji do PL dla BV), co zostało uwzględnione w analizie poprzez przypisanie niższych udziałów BX w pierwszym roku analizy względem lat kolejnych.

W lipcu 2018 roku AOTMiT w ramach procedury oceny możliwości uzyskania przez pacjentów z ALCL, w tym też z pcALCL ratunkowego dostępu do terapii lekowej (RDTL) beksarotenem wydała negatywną opinię dla tego leku uzasadniając to faktem, iż w ocenianym wskazaniu istnieje skuteczniejsza terapia tj. brentuksymab vedotin. Co należy podkreślić, w swojej opinii zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości jednoznacznie wskazały na BV jako lepszą alternatywę w tym wskazaniu niż beksaroten.

Pozytywna decyzja o refundacji brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów, jaką jest aktualny brak dostępu do skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi na leczenie u chorych z CTCL CD30+, leczonych uprzednio przynajmniej jedną dostępną terapią systemową.

[REDACTED]	[REDACTED]	59
[REDACTED]	[REDACTED]	60
[REDACTED]	[REDACTED]	60
Tabela 43.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed	62
Tabela 44.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	63
Tabela 45.	Zapadalność na C84 w Polsce w latach 1999-2016 ze względu na wiek – dane KRN	65
Tabela 46.	Prognoza liczby nowych zachorowań na obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T (ICD-10: C84) wśród dorosłych pacjentów na lata 2016 - 2022 – dane KRN	66
Tabela 47.	Rozpowszechnienie CTCL wśród pacjentów z obwodowym i skórnym chłoniakiem z komórek T	66
Tabela 48.	Występowanie poszczególnych typów chłoniaków wśród pacjentów z CTCL	67
Tabela 49.	Odsetek pacjentów z CD30 wśród pacjentów z MF	69

23. Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139025/anx_139025_pl.pdf (16.4.2018).
24. Projekt programu lekowego. Brentuksymab vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84).
25. European Medicines Agency - Find medicine - Adcetris. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human_med_001588.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (30.4.2018).
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018> (30.4.2018).
27. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&mi=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (16.4.2018).
28. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.4.2018).
29. 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). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
30. Program lekowy B.77 - Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T).
31. Prognoza ludności (opracowana w 2014 r.) - ludność według płci i wieku w latach 2014-2050. Dostęp: http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBD_DEM_18.aspx (18.5.2018).
32. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego(CTCL): ICD-10 C84.0 - ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 - choroba Sezary'ego”. AOTMiT.
33. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (5.6.2018).
34. (2014) Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia. Beksaroten (Targretin) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym. Aestimo Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/275/AW/275_AOTM_BP_4351_3_2014_Targretin_AW_AE_BIA_2014.12.06.pdf (22.6.2018).
35. (2017) Assessment report. Adcetris (EMA/753626/2017). European Medicines Agency Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002455/WC500242962.pdf (22.6.2018).
36. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2012. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/Biuletyn_2012.pdf.
37. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2013. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf (6.12.2018).
38. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2014. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf.
39. (2015) Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2015. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf (6.12.2018).
40. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2016. Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf (6.12.2018).
41. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2017. Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf (6.12.2018).
42. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2018. Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf (6.12.2018).
43. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (19.6.2018).

44. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M. (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 29 Suppl 4:iv19–iv29.
45. Wróbel T. Chłoniak Hodgkina *Zalec. Postępowania Diagn.-Ter. W Nowotworach Złośli.* Tom 2. 2013.
46. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego *Zalec. Postępowania Diagn.-Ter. W Nowotworach Złośli.* 2013.
47. PEX PharmaSequence. (2018) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z HL po ASCT. Warszawa Dostęp: <https://www.pexps.pl/publikacje.html>.
48. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). AOTMiT 2015 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AWA/114_AWA_OT_4351_39_Adcetris_16.10.2015.pdf (22.8.2018).
49. Program lekowy B.66 - Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary'ego (ICD-10: C 84.0, C 84.1).
50. ██████████ (2018) Ankiety eksperckie - aktualna praktyka kliniczna MF i pcALCL w Polsce.
51. ██████████ (2018) Analiza ekonomiczna. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w terapii skórnego chłoniaka t-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30. HTA Consulting.
52. Estymator. (2006) Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków. (24.7.2018).
53. Komunikat DGL w sprawie wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za rok 2017 r. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7171.html> (23.8.2018).
54. Gru A, Kim J, Pulitzer M, Guitart J, Battistella M, S. Wood G, Cerroni L, Kempf W, Willemze R, Pawade J, Querfeld C, Schaffer A, Pincus L, Tetzlaff M, Duvic M, i in. (2018) The Use of Central Pathology Review With Digital Slide Scanning in Advanced-stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multi-institutional and International Pathology Study. *Am. J. Surg. Pathol.* 42:1.
55. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, Stadler R, Wood GS, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Foss F, Girardi M, Bagot M, Michel L, Battistella M, i in. (2015) Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 33(32):3766–3773.
56. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (16.4.2018).
57. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (18.4.2018).

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 37.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 1.2	str. 9
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.6	str. 16
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.6	str. 16
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	str. 16
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	str. 37
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2	str. 9
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2	str. 38
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3	Str. 39
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	Str. 41
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1	str. 58
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Tabela 24	Str. 35
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2.10.1.1	Str. 30

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)		Dołączono	
§ 6.2			
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 15	
§ 6.3			
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.6 Rozdz. 2.6	str. 16 str. 16	
§ 6.4			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.2.1 Rozdz. 3.3.1 Rozdz. 3.4.1	str. 38 str. 39 str. 41
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.2.2 Rozdz. 3.3.2 Rozdz. 3.4.2	str. 39 str. 40 str. 41
§ 6.5			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.10.1.1	str. 30	
§ 6.6			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.10.1.1	str. 30	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:			
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 53	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 53	

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 38.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^b
		2020	2021	2022		
Tempo napływu pacjentów ^d	Wariant A0	■	■	■	Rozdział 2.6 strona 16	Opcja tempa napływu pacjentów (komórka C27)
	Wariant A1	■	■	■		
	Wariant A2	■	■	■		
Liczebność populacji docelowej ^a	Wariant B0	Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednej linii leczenia systemowego: 54%, Odsetek pacjentów z CD30 wśród pacjentów z MF: 40%			Rozdział 2.6 strona 16	Opcja oszacowań liczebności populacji docelowej (komórki: D:F 20)
	Wariant B1	Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednej linii leczenia systemowego: 37%, Odsetek pacjentów z CD30 wśród pacjentów z MF: 23%				
	Wariant B2	Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednej linii leczenia systemowego: 70%, Odsetek pacjentów z CD30 wśród pacjentów z MF: 50%				
Rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym	Wariant C0	■	■	■	Rozdział 2.8 strona 25	Rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym (komórki D:F 40)
	Wariant C1	■	■	■		
Masa i powierzchnia ciała pacjentów	Wariant D0	Masa 72,51 kg, BSA 1,84 m ²			Rozdział 2.9.1 strona 26	Masa ciała pacjentów i Powierzchnia ciała pacjentów (komórki G 14 i G 12)
	Wariant D1	Masa 58,01 kg, BSA 1,47 m ²				
	Wariant D2	Masa 87,01 kg, BSA 2,20 m ²				
■	Wariant E0	■			■	■
	Wariant E1	■				
■	Wariant F0	■			■	■
	Wariant F1	■				

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

[REDACTED]

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

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

- Analiza weryfikacyjna dla produktu Targretin® [32],
- Analiza wpływu na budżet dla produktu Targretin® [34],
- Badania epidemiologiczne.

Szczegółowe omówienie wymienionych źródeł danych przedstawiono w dalszej części tego rozdziału, zaś analizę zaczerpniętych z nich danych przedstawiono w rozdziale A.2.2

Główny Urząd Statystyczny

Liczbę ludności Polski w 2019 i 2020 roku przyjęto na podstawie prognozy liczby ludności Polski na lata 2014-2050 opracowanej przez Główny Urząd Statystyczny [31].

Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na obwodowego i skórnego chłoniaka z komórek T (ICD-10: C84) określono liczbę nowych przypadków obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T, a także wyznaczono odsetek dorosłych wśród pacjentów z CTCL [33].

Analiza weryfikacyjna dla produktu Targretin®

Z AWA dla produktu Targretin® [32] zaczerpnięto chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce (dane Państwowego Zakładu Higieny).

Analiza wpływu na budżet dla produktu Targretin®

W podstawie analizy wpływu na budżet dla produktu Targretin® [34] przyjęto odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym.

Badania epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeszukano bazę PubMed [56] (w tym MEDLINE) oraz Główną Bibliotekę Lekarską (GBL) [57]. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44). Przeszukanie przeprowadzono 22 sierpnia 2018 roku.

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Lymphomas OR Lymphoma	254 644
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR crosssectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	4 028 411

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	Poland OR Polish	325 922
#4	#1 AND #2 AND #3	628
#5	#4 AND Filters: Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2018/12/31	432
Data przeszukania: 22 sierpnia 2018 r.		

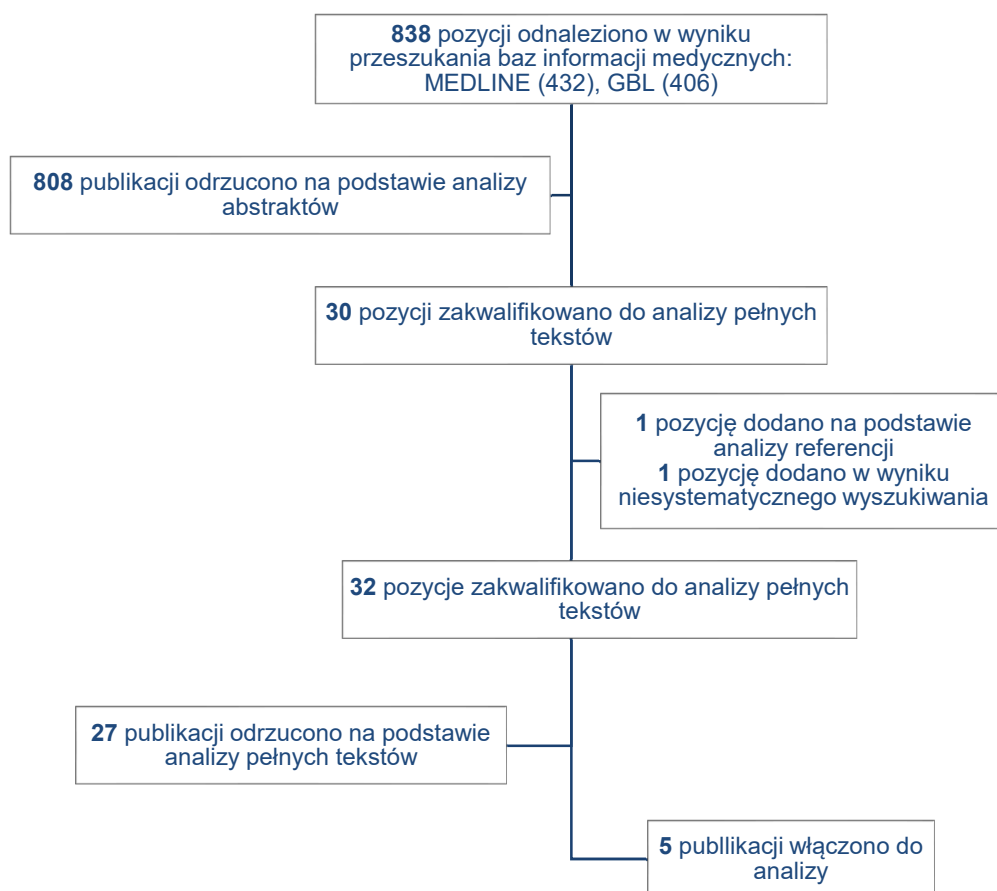
Tabela 44.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
CHŁONIAK Z KOMÓREK T	139
CHŁONIAK Z KOMÓREK T SKÓRNY	71
CHŁONIAK - EPIDEMIOLOGIA	21
CHŁONIAK - LECZENIE	175
Łącznie	406
Data przeszukania: 22 sierpnia 2018 r.	

Łącznie odnaleziono 838 publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 32 publikacje. Do analizy włączono 5 badań: Gałązka 2007 [21], Szumera-Ciećkiewicz 2014 [22], Scarisbrick 2015 [55], Sokołowska-Wojdyło 2018 [19] oraz Gru 2018 [54].

Przebieg selekcji badań, w tym liczbę badań naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach przeglądu zamieszczono na poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii chłoniaków odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



A.2.2. Analiza danych

A.2.2.1 Liczba pacjentów z CTCL w Polsce (na podstawie chorobowości)

Chorobowość dla chłoniaków skórnych z komórek T w Polsce zaczerpnięto z danych Państwowego Zakładu Higieny (dane z 2004 roku) przedstawionych w Analizie Weryfikacyjnej (AWA) dla produktu Targretin®, wg których chorobowość CTCL w Polsce wynosi 1,6/100 000 osób [32]. Wg prognozy liczby ludności Polski na lata 2014-2050 opracowanej przez GUS liczba ludności Polski w 2020 roku wyniesie 38 137 804 osoby [31]. W związku z powyższym oszacowano, że w Polsce w 2020 roku będzie 610 pacjentów z CTCL.

A.2.2.2 Odsetek dorosłych pacjentów wśród pacjentów z CTCL w Polsce

Dane dotyczące chorobowości CTCL odnoszą się do wszystkich grup wiekowych. W związku z tym koniecznym było określenie odsetka dorosłych pacjentów wśród pacjentów z CTCL. Odsetek ten

oszacowano na podstawie danych o zapadalności na obwodowego i skórnego chłoniaka z komórek T (ICD-10: C84) w Polsce z lat 1999-2015 raportowanych przez KRN. Przyjęto, że grupę dorosłych pacjentów reprezentują osoby powyżej 20. roku życia oraz 2/5 pacjentów w wieku 15-19 lat. W tabeli poniżej (Tabela 45) przedstawiono odsetki dorosłych pacjentów wśród pacjentów z rozpoznaniem C84 w poszczególnych latach. Średni odsetek dorosłych wśród pacjentów z C84 oszacowano na 95,45% (średnia ze wszystkich lat).

Tabela 45.
Zapadalność na C84 w Polsce w latach 1999-2016 ze względu na wiek – dane KRN

Rok	15-19 lat	Powyżej 20 lat	Powyżej 18 lat ^a	Łącznie	Odsetek pacjentów 18+ wśród pacjentów z C84
1999	7	164	167	182	91,65%
2000	2	94	95	99	95,76%
2001	6	143	145	157	92,61%
2002	2	104	105	112	93,57%
2003	0	114	114	122	93,44%
2004	3	128	129	136	95,00%
2005	2	156	157	163	96,20%
2006	4	137	139	145	95,59%
2007	7	143	146	157	92,87%
2008	6	168	170	183	93,11%
2009	1	179	179	182	98,57%
2010	4	219	221	226	97,61%
2011	3	225	226	237	95,44%
2012	3	233	234	242	96,78%
2013	0	222	222	227	97,80%
2014	1	275	275	280	98,36%
2015	0	233	233	237	98,31%
Średni odsetek dorosłych pacjentów wśród pacjentów z C84					95,45%

a) osoby powyżej 20. roku życia oraz 2/5 pacjentów w wieku 15-19 lat

A.2.2.3 Zapadalność na obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T

Dane dotyczące liczby nowych przypadków rozpoznania obwodowego i skórnego chłoniaka z komórek T (ICD-10: C84) w latach 1999–2015 w Polsce zaczerpnięto z KRN [33]. Populacja docelowa obejmuje pacjentów dorosłych, a dane KRN są prezentowane przy uwzględnieniu 5-letnich grup wiekowych (i grupy 85+). W obliczeniach przyjęto, że grupę dorosłych pacjentów reprezentują osoby powyżej 20. roku życia oraz 2/5 pacjentów w wieku między 15 a 19 lat (por. Tabela 45).

Na podstawie danych z rejestru metodą regresji liniowej dokonano prognozy liczby nowych rozpoznań C84 w Polsce na lata 2016–2022. Zestawienie liczby nowych zachorowań na obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T w latach 2017-2022 uzyskanych w wyniku przeprowadzonych obliczeń zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Prognoza liczby nowych zachorowań na obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T (ICD-10: C84) wśród dorosłych pacjentów na lata 2016 - 2022 – dane KRN

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Trend liniowy	256	265	274	283	292	301	310

A.2.2.4 Odsetek pacjentów z CTCL wśród pacjentów z obwodowym i skórnym chłoniakiem z komórek T (ICD-10: C84)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 2 publikacje: Gałązka 2007 [21] oraz Szumera-Ciećkiewicz 2014 [22], w których raportowano liczbę polskich pacjentów z poszczególnymi typami chłoniaków (w tym CTCL) wśród pacjentów z obwodowymi i skórnymi chłoniakami z komórek T.

W publikacji Gałązka 2007 [21] przedstawiono dane o zapadalności na chłoniaki w Polsce w 2006 roku. Z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Patologów oraz Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków powstał Krajowy Rejestr Nowotworów Limfatycznych, w ramach którego zebrano dane z 26 ośrodków zajmujących się leczeniem nowotworów w Polsce. Poszczególne typy chłoniaka określono zgodnie z klasyfikacją WHO (wersja 2001). Populacja pacjentów z obwodowymi i skórnymi chłoniakami z komórek T liczyła 185 osób, w tym 42 osoby z CTCL. W publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 [22] również przedstawiono dane o zapadalności na chłoniaki w Polsce pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych. Dane, zgodne z klasyfikacją WHO wersja 2008, obejmowały lata 2007-2012. Odnotowano 664 pacjentów z obwodowymi i skórnymi chłoniakami z komórek T, w tym 183 pacjentów z CTCL. Średni ważony liczebnością obu publikacji odsetek pacjentów z CTCL wśród pacjentów z pacjentów z obwodowymi i skórnymi chłoniakami z komórek T oszacowano na 26,50% (Tabela 47).

Tabela 47.
Rozpowszechnienie CTCL wśród pacjentów z obwodowym i skórnym chłoniakiem z komórek T

Publikacja	Liczba pacjentów z CTCL	Odsetek pacjentów z CTCL wśród pacjentów z C84
Gałązka 2007 (N=185)	42	22,70%
Szumera-Ciećkiewicz 2014 (N=664)	183	27,56%
Średni ważony odsetek pacjentów z CTCL wśród pacjentów z pacjentów z obwodowymi i skórnymi chłoniakami z komórek T		26,50%

A.2.2.5 Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym

Odsetek pacjentów po przynajmniej jednym leczeniu systemowym przyjęto na podstawie danych z analizy wpływu na budżet dla produktu Targretin® [34], w której oceniono zasadność finansowania beksarotenu w populacji dorosłych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym i zespołu Sezary'ego (SS, ang. *Sezary Syndrome*) w stopniu zaawansowania choroby IB i powyżej, u których wystąpił nawrót po wcześniejszym leczeniu systemowym lub progresja w trakcie leczenia metotreksatem lub interferonem. Eksperti wskazali, że 37%-70% pacjentów z CTCL przyjmuje leczenie systemowe i znajduje się w stopniu zaawansowania IB i powyżej. Autorzy opracowania do obliczeń przyjęli średnią z odsetków wskazanych przez ekspertów, wynoszącą 53,5%. Nie odniesiono się do częstości występowania niepowodzenia leczenia/nawrotu po remisji, a odsetek został nałożony na liczbę pacjentów z MF i SS wyznaczoną w oparciu o dane literaturowe dotyczące chorobowości CTCL i częstości występowania MF i SS w CTCL (1,6/100 000 osób). Kryteria włączenia do PL dla BX są bardzo zbliżone do założeń proponowanego PL związanych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego, a zasadność przedstawionych założeń nie była podważana w AWA dla BX. W związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono odsetek 53,5% jako odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego. Wspomniany odsetek zastosowano zarówno do oszacowania liczebności populacji z MF jak i pcALCL, ze względu na fakt, iż są to jedyne zidentyfikowane dane dotyczące spełnienia kryteriów związanych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego. W analizie wrażliwości przetestowano skrajne wartości odsetka wskazane przez ekspertów, tj.: 37% i 70% - warianty A1 i A2.

A.2.2.6 Odsetek pacjentów z MF oraz pcALCL wśród pacjentów z CTCL

W opisanych uprzednio publikacjach Gałązka 2007 [21] oraz Szumera-Ciećkiewicz 2014 [22] przedstawiono liczbę polskich pacjentów z poszczególnymi typami obwodowego i skórnego chłoniaka z komórek T. Na podstawie raportowanych danych możliwe było określenie częstości występowania MF oraz pcALCL wśród pacjentów z CTCL. Występowanie poszczególnych typów chłoniaków wśród pacjentów z CTCL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48). Średni ważony odsetek pacjentów z MF wśród pacjentów z CTCL wyniósł 57,78%, zaś odsetek pacjentów z pcALCL 10,22%.

Tabela 48.
Występowanie poszczególnych typów chłoniaków wśród pacjentów z CTCL

Typ chłoniaka	Gałązka 2007 (N=42)		Szumera-Ciećkiewicz 2014 (N=183)	
	Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek
Ziarniniak grzybiasty	29	69,05%	101	55,19%
<i>Lymphomatoid papulosis</i>	1	2,38%	11	6,01%
Pierwotny skórný chłoniak anaplastyczny z komórek T CD30+	6	14,29%	17	9,29%
Zespół Sezary'ego	1	2,38%	9	4,92%
Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK/T typu nosowego	2	4,76%	21	11,48%

Typ chłoniaka	Gałązka 2007 (N=42)		Szumera-Ciećkiewicz 2014 (N=183)	
	Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek
Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej	2	4,76%	5	2,73%
Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych	1	2,38%	3	1,64%
Pierwotny skórný chłoniak z komórek T, odmiany rzadkie	bd	bd	9	4,92%
Pierwotny chłoniak skóry z małych/średnich komórek T CD4+	bd	bd	6	3,28%
Pierwotny chłoniak skóry z komórek T gamma-delta	bd	bd	1	0,55%
Średni ważony odsetek pacjentów z MF wśród pacjentów z CTCL			57,78%	
Średni ważony odsetek pacjentów z pcALCL wśród pacjentów z CTCL			10,22%	

bd – brak danych

A.2.2.7 Odsetek pacjentów z CD30+ wśród pacjentów z MF i pcALCL

Wg danych zawartych w publikacji Sokołowska-Wojdyło 2018 [19] ekspresja antygenu CD30 w MF jest związana najczęściej z histologiczną transformacją w chłoniaka z dużych komórek i występuje w 30-50% przypadków. W analizie podstawowej założono, że ekspresja antygenu CD30 występuje średnio u 40% pacjentów z MF. Wartość odsetka przetestowano w ramach analizy wrażliwości. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dodatkowo dwie publikacje, w których raportowano odsetki pacjentów z ekspresją antygenu CD30 wśród pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym: Scarisbrick 2015 [55] oraz Gru 2018 [54].

W wielośrodkowym badaniu Scarisbrick 2015 [55] populację stanowili pacjenci z ziarniniakiem grzybiastym oraz syndromem Sezary'ego w stopniu zaawansowania IIB–IVB. Badaniem objęto 1262 konsekwentnych pacjentów z 29 ośrodków (głównie europejskich) specjalizujących się w leczeniu skórných chłoniaków z komórek T. Badanie na obecność ekspresji CD30 przeprowadzono u 639 pacjentów. Przyjęto, że do wykrycia ekspresji CD30+ konieczna była obecność antygenu w przynajmniej 10% komórek. CD30+ było obecne u 23,32% pacjentów (149/639). Badaniem Gru 2018 [54] objęto 75 pacjentów z MF oraz SS w stadium co najmniej IIB, przy czym znaczną część (około 92%) stanowili pacjenci z MF. Dane uzyskano z 10 ośrodków zlokalizowanych w USA oraz 1 ośrodka z Wielkiej Brytanii. Diagnostykę w kierunku CD30 przeprowadzono u 65 pacjentów, spośród których obecność CD30 wykryto u 16 (24,52%).

W oparciu o dane z publikacji Scarisbrick 2015 [55] oraz Gru 2018 [54] obliczono średni ważony odsetek pacjentów z CD30+ wśród osób z MF. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Odsetek pacjentów z CD30 wśród pacjentów z MF

Publikacja	Liczba pacjentów, których poddano badaniu na obecność CD30	Odsetek pacjentów, u których wykryto obecność CD30
Scarbrick 2015	639	23,32%
Gru 2018	65	24,52%
Średnia ważona		23,43%

W ramach analizy wrażliwości przetestowano zarówno średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie badań Scarbrick 2015 oraz Gru 2018 (wariant A1) jak i maksymalną wartość wskazaną w publikacji Sokołowska-Wojdyło 2018, wynoszącą 50% (wariant A2).

Ekspresja antygenu CD30 jest obecna u wszystkich pacjentów z diagnozą pcALCL, gdyż ten podtyp CTCL należy do grupy pierwotnie skórnych T-komórkowych chorób limfoproliferacyjnych CD30+. [35] W związku z powyższym w przypadku pacjentów z pcALCL założono, że ekspresja CD30 występuje u 100% pacjentów.