

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



**BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W LECZENIU
PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM HODGKINA (CHŁONIAKIEM
ZIARNICZYM) CD30+, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE ZWIĘKSZONE
RYZYSKO NAWROTU LUB PROGRESJI CHOROBY PO ASCT**



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: 12 lutego 2019 roku

[Redacted text block]

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 Pharma

ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny	10
1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2019.....	11
1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	11
1.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	12
1.2.4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	12
1.3. Założenia analizy	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	17
2.2. Forma analizy.....	18
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.5. Populacja docelowa	19
2.6. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej	22
2.6.1. Scenariusz istniejący.....	22
2.6.2. Scenariusz nowy	23
2.7. Zużycie zasobów.....	24
2.7.1. Modelowanie przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia	24
2.7.2. Rozpowszechnienie ścieżek leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	27
2.7.3. Dawkowanie leków.....	29
2.7.4. Charakterystyka pacjentów	31
2.8. Koszty.....	32
2.8.1. Koszty leków	32
2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe.....	35
2.9. Obliczenia	36
2.10. Analiza wrażliwości	37
3. WYNIKI ANALIZY	39
3.1. Populacja docelowa	39

3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym.....	39
3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS.....	39
3.2.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS.....	40
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	40
3.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS.....	40
3.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS.....	41
3.4. Wydatki inkrementalne.....	41
3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS.....	41
3.4.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS.....	42
3.5. Podsumowanie.....	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
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	46
6. OGRANICZENIA.....	48
7. DYSKUSJA	49
8. BIBLIOGRAFIA	51
9. SPIS ELEMENTÓW	53
Spis tabel.....	53
Spis wykresów.....	54
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	55
ANEKS A.....	57
A.1. Analiza wrażliwości	57
A.1.1. Wyniki analizy wrażliwości	58
A.1.2. Podsumowanie	61
A.2. Źródła danych wykorzystanych do oszacowania populacji docelowej	61
A.3. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite dla NIVO.....	62

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
alloSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic stem cell transplantation</i>)
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych/autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Wspomagająca terapia farmakologiczna złożona z acyklowiru, sulfametoksazolu + trimetoprimu oraz flukonazolu (<i>Best Supportive Care</i>)
BV	Brentuksymab vedotin (<i>Brentuximab vedotin</i>)
CD30+	Obecność ekspresji antygenów różnicowania komórkowego/kompleksu różnicowania (CD, ang. cluster of differentiation) (<i>Cluster of differentiation</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTCL	Chłoniak skórny z komórek T (<i>Cutaneous T cell lymphoma</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
CTH ± RT	Chemioterapia ± radioterapia (<i>Chemotherapy ± radiotherapy</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (<i>Hodgkin's lymphoma</i>)
K-M	Krzywa Kaplana-Meiera
INV	Badacz (<i>Investigator</i>)

IRF	Niezależna komisja (<i>Independent review facility</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (The <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PL	Program lekowy
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative dose intensity</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)
sALCL	Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
TK	Tomografia komputerowa
TTP	Czas do progresji (<i>Time to progression</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego (PL) produktu leczniczego Adcetris® (BV, *brentuksymab vedotin*) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. W analizie założono, że preparat Adcetris® będzie finansowany w ramach istniejącego PL B.77 o odpowiednio zmodyfikowanych zapisach.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami włączenia do leczenia BV w ramach PL B.77 jako dorosłych pacjentów z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, dane NFZ, wyniki badań epidemiologicznych oraz badanie ankietowe.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt kwalifikacji do PL i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT.

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Adcetris® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że BV będzie finansowany w populacji docelowej w ramach istniejącego PL B.77 (o odpowiednio zmienionych zapisach).

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.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*). [REDACTED]

W przypadku pozostałych rozważanych substancji w opcji z uwzględnieniem RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawione w komunikatach DGL, natomiast w opcji bez RSS – w oparciu o wykaz leków refundowanych.

Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 50 osób rocznie w latach 2020-2022.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących BV w scenariuszu istniejącym wynosi 0 pacjentów. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie BV w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniesie 34 osoby w 2020 roku oraz 50 osób w latach 2021-2022.

The table contains approximately 20 rows of data, each consisting of several columns. All content within the table is obscured by solid black bars, making the specific data points and column headers unreadable.

■ Wnioski końcowe

Obecnie pacjenci z HL ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po procedurze ASCT w Polsce nie mają możliwości zastosowania żadnej terapii konsolidującej po ASCT, która pozwalałaby skutecznie zmniejszać ryzyko wystąpienia utraty remisji choroby. Pozytywna decyzja o refundacji BV we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów.

Pozytywna decyzja o refundacji brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej. Jednocześnie wprowadzenie finansowania BV w terapii konsolidacyjnej po ASCT prowadzi do znacznego zmniejszenia wydatków ponoszonych na leczenie w kolejnych liniach u pacjentów z populacji docelowej. Stan ten ma znaczny wpływ na oszacowane wydatki generowane w kolejnych latach refundacji BV (zwłaszcza od 3. roku analizy).

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego (PL) produktu leczniczego Adcetris® (BV, *brentuksymab vedotin*) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*).

W analizie założono, że preparat Adcetris® będzie finansowany w ramach istniejącego PL B.77 o odpowiednio zmodyfikowanych zapisach.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

Najnowsze wytyczne NCCN 2018 (ang. *The National Comprehensive Cancer Network*) oraz ESMO 2018 (ang. *European Society for Medical Oncology*) zalecają, by u pacjentów z HL po przebytych ASCT, u których występują czynniki ryzyka nawrotu po ASCT, w celu zapewnienia lepszej kontroli choroby stosować BV. Wszyscy chorzy z HL po przebytych ASCT poddawani są natomiast obserwacji zmian [1].

W czerwcu 2018 roku firma PEX PharmaSequence na zlecenie firmy Takeda przeprowadziła badanie, którego celem było m. in. ustalenie schematu opieki nad pacjentami z HL będących w stanie remisji po procedurze ASCT. Zgodnie z wynikami badania, schemat opieki i kontroli pacjentów ze stwierdzoną remisją po ASCT jest ukierunkowany niemal wyłącznie na ocenę aktualnego stanu zdrowia pacjenta. W ramach opieki nie podejmuje się żadnych działań mających na celu ograniczenie ryzyka nawrotu choroby. Pacjenci z całkowitą remisją po ASCT nie są obejmowani żadną standardową formą farmakoterapii, standardem postępowania jest obserwacja pacjenta. Jeżeli już są stosowane jakiegokolwiek leki, to dobierane są na bieżąco w zależności od potrzeb pacjenta i najczęściej związane są z zapobieganiem zakażeniom wirusowym, bakteryjnym i grzybiczym po ASCT [2].

Do substancji najczęściej wskazywanych przez ekspertów jako stosowane w ramach wspomagającej terapii farmakologicznej (nazywanej dalej BSC, ang. *best supportive care*) w okresie nie dłuższym niż 2 lata od wykonania ASCT należą:

- acyklowir,
- sulfametoksazol + trimetoprim,
- flukonazol [2].

Obserwacja pacjentów obejmuje wykonywanie badań przedmiotowych i podmiotowych, badań laboratoryjnych (morfologii krwi z rozmazem, OB, badań biochemicznych), a w szczególnych przypadkach – tj. wśród pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi wznowę – wykonywane są również badania obrazowe za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) i tomografii komputerowej (TK) [2].

1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2019

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. 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 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w ocenianej populacji w 2019 roku wynosi 50 osób.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2019 roku

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po tej procedurze	50

1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji oszacowanej dla 2019 roku (Tabela 1). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej wynoszą około [REDACTED] rocznie.

1.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Preparat Adcetris® 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+ (sALCL)

w ramach programu lekowego B.77: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10: C81 Choroba Hodgkina, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” [3].

Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych, w 2017 roku w ramach wymienionych wyżej wskazań BV otrzymały 154 osoby [4]. Oszacowana liczebność populacji docelowej przedstawiona we wniosku refundacyjnym dla BV stosowanego w powyższych wskazaniach wynosi ok. 150 osób i jest stabilna w kolejnych latach refundacji [5]. Wniosek ten potwierdzają najnowsze dane NFZ za I półrocze 2018 roku - w I półroczu 2017 roku BV otrzymały 102 osoby, zaś w I półroczu 2018 roku 106 osób [4]. W związku z powyższym przyjęto, że w kolejnych latach (w tym w roku 2019) liczba pacjentów otrzymujących BV w obrębie PL B.77 (w przypadku braku zmian w jego obrębie) będzie utrzymywać się na tym samym poziomie co w 2017 roku.

1.2.4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z zapisami ChPL dla Adcetris® [6] preparat ten jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT,
- dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL CD30+:
 - po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku ASCT lub
 - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,
- dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym sALCL,
- dorosłych pacjentów z CTCL, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [7].

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji zgodnej z zapisem ChPL dla Adcetris®.

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

Oszacowanie liczebności tej populacji przedstawiono w rozdziale z oszacowaniem liczebności populacji docelowej w 2019 roku (rozdz. 1.2.1). Oszacowana liczba dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT, w 2019 roku wynosi 50 osób.

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 stanowią opcji leczenia,**
- **nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL**

Od maja 2016 roku Adcetris® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.77 [8]. Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych w II półroczu 2016 roku w ramach wymienionego PL BV otrzymało 70 osób, w 2017 roku 154 osoby, zaś w I półroczu 2018 roku 106 osób [4]. Wskazana w PL B.77 populacja refundacyjna jest szersza względem populacji określonej w ChPL, która obejmuje jedynie dorosłych pacjentów (PL został rozszerzony na populację pediatryczną na wniosek Ministra Zdrowia w 2017 r.). Niemniej jednak zarówno w 2017 roku, jak i I półroczu 2018 roku świadczenie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu B.77 u dzieci rozliczono dla jednej osoby [4]. 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 (patrz rozdz. 1.2.3). 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 3.

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 w 2019 roku

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 stanowią opcji leczenia oraz z nawrotowym/opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek w 2019 roku	153

Populacja dorosłych pacjentów z CTCL CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe

Wg danych Państwowego Zakładu Higieny przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla produktu Targretin® chorobowość dla CTCL w Polsce w 2004 roku wynosiła 1,6/100 000 osób [9]. Liczba ludności Polski w 2019 roku wg prognozy GUS wynosi 38 200 552 osoby [10]. W związku z powyższym oszacowano, że w Polsce w 2019 roku będzie 612 pacjentów z CTCL.

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów o zapadalności na obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T (ICD-10: C84) [11] przyjęto, że 96% przytoczonej populacji stanowią dorośli pacjenci z CTCL.

Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym przyjęto w przeprowadzonym oszacowaniu na poziomie 54% w oparciu o opinię ekspertów przedstawioną w analizie wpływu na budżet dla produktu Targretin® [12].

Wśród CTCL wyróżnia się: ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary'ego, pierwotny skórny anaplastyczny chłoniak, *lymphomatoid papulosis*, białaczkę/chłoniak T-komórkowy dorosłych, podskórny chłoniak T-komórkowy typu *panniculitis*, pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego oraz pierwotnie skórny chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony. Ekspresja antygenu CD30 występuje u wszystkich pacjentów z diagnozą *lymphomatoid papulosis* oraz pierwotny skórny anaplastyczny chłoniak, gdyż należą one do grupy pierwotnie skórnych T-komórkowych chorób limfoproliferacyjnych CD30+. Pozostałe podtypy, u których może wystąpić ekspresja CD30, to: ziarniniak grzybiasty, chłoniak nieokreślony oraz pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego [13]. Wg informacji zawartych w publikacji Sokołowska-Wojdyło 2018 [14] ekspresja antygenu CD30 w ziarniniaku grzybiastym występuje w 30-50% przypadków. Przyjęto, więc że ekspresja antygenu CD30 występuje średnio u 40% pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym, chłoniakiem nieokreślonym oraz pozawęzłowym chłoniakiem NK/T-komórkowym typu nosowego. Ziarniniak grzybiasty 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 publikacjach Gałązka 2007 [15] i Szumera-Ciećkiewicz 2014 [16] oraz założoną częstość występowania CD30+ w populacji pacjentów z CTCL (40%), oszacowano, że CD30+ występuje średnio u 44% pacjentów z CTCL.

W poniższej tabeli zestawiono poszczególne parametry oraz kroki uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji obejmującej dorosłych pacjentów z CTCL CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii.

Tabela 4.
Liczba dorosłych pacjentów z CTCL CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii w 2019 roku w Polsce

Liczebność populacji docelowej	2019
Liczba ludności Polski	38 200 552

Liczebność populacji docelowej	2019
Chorobowość CTCL w Polsce	1,6/100 000
Odsetek dorosłych wśród pacjentów z CTCL w Polsce	96%
Odsetek pacjentów z CTCL po przynajmniej jednym leczeniu systemowym	54%
Odsetek pacjentów z CD30+ CTCL	44%
Liczba dorosłych pacjentów ze skórny T-komórkowy chłoniakiem CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii (w tym pacjenci z ziarniniakiem grzybiastym i pierwotnym skórny anaplastycznym chłoniakiem)	139

Podsumowanie

Oszacowana liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których BV może być zastosowany w 2019 roku w Polsce, to około 342 pacjentów.

Tabela 5.
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować preparat Adcetris® w 2019 roku w Polsce

Populacja	2019
Liczba dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT	50
Łączna 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 stanowią opcji leczenia oraz dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie sALCL	153
Liczba dorosłych pacjentów z CTCL CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii	139
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	342

1.3. Założenia analizy

W poniższej tabeli (Tabela 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 6.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Źródło	Referencje
Liczba pacjentów po ASCT	Biuletyny Poltransplantu	[17–23]
Odsetek dorosłych pacjentów z HL, u których wykonano ASCT	Statystyki JGP	[24]
Dane populacyjne		
Odsetek pacjentów z HL CD30+	Wróbel 2013, Wytoczne ESMO 2018	[25, 26]
Odsetek pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po ASCT	Badanie ankietowe	[2]
Udziały BV w scenariuszu nowym	Udziały BV w scenariuszu nowym	Rozpowszechnienie BV w ramach istniejącego
		-

Parametr	Źródło	Referencje
	PL B.77 (dane NFZ za lata 2016-2018)	
	Rozpowszechnienie opcji stosowanych w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT	Analiza ekonomiczna [27]
	Udziały leków w ramach poszczególnych opcji stosowanych w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT	Analiza ekonomiczna [27]
Zużycie zasobów	Czas trwania terapii oraz odsetki pacjentów pozostających w stanach: „brak nawrotu po ASCT”, „nawrót po ASCT” i „zgon” dla pacjentów będących w remisji po przebytych ASCT oraz „brak progresji”, „progresja” i „zgon” dla pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT	Analiza ekonomiczna [27]
	Dawkowanie leków	Analiza ekonomiczna [27]
	Charakterystyka pacjentów	Analiza ekonomiczna [27]
Koszty	Koszt BV	Dane Zamawiającego -
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna [27]

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®: pacjenci z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po tej procedurze.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 1 stycznia 2020 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano aktualne rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Rozpowszechnienie BV, w przypadku objęcia go refundacją we wnioskowanym wskazaniu począwszy od 2019 roku, 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 do PL i monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leczenia po nawrocie lub progresji choroby po niepowodzeniu ASCT.
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 oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: „brak nawrotu po ASCT”, „nawrót po ASCT” i „zgon” dla pacjentów będących w remisji po przebytych ASCT oraz „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon” dla pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2022 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania BV ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.
7. 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 ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.
8. 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.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują 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 [28], analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Z uwagi na znikome różnice w wynikach BIA uzyskanych dla obu rozważanych perspektyw (por. wyniki dla wariantu H1 analizy wrażliwości) wynikające wyłącznie z uwzględnienia kosztów terapii BSC oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównanych opcji terapeutycznych, w przypadku których dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, w dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym analizy.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Adcetris® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach PL B.77 o odpowiednio zmienionym opisie, począwszy od 1 stycznia 2020 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [29] 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, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego podyktowane było wynikami analizy ekonomicznej w zakresie czasu trwania remisji po ASCT oraz terapii schematami stosowanymi u pacjentów z populacji docelowej w okresie konsolidacji i po wystąpieniu nawrotu lub progresji po ASCT. Zgodnie z nimi po 3 latach od przeprowadzenia ASCT ponad 60% pacjentów poddanych terapii konsolidacyjnej BV nadal przebywa w stanie remisji choroby w porównaniu z 42% pacjentów, których poddano jedynie

obserwacji. Biorąc to pod uwagę przyjęto, że wprowadzenie BV w terapii konsolidacyjnej po ASCT odsunie w czasie zastosowanie kolejnych linii leczenia HL. Jednocześnie zmiana ta, w świetle obowiązujących zasad refundacji leczenia nawrotowego/opornego HL, wpłynie na zestaw dostępnych w tym wskazaniu opcji terapeutycznych, co łącznie powinno mieć istotny wpływ na wydatki generowane w ocenianej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym. W analizie przyjęto, że 3 lata będzie horyzontem czasowym adekwatnym do zobrazowania tego wpływu.

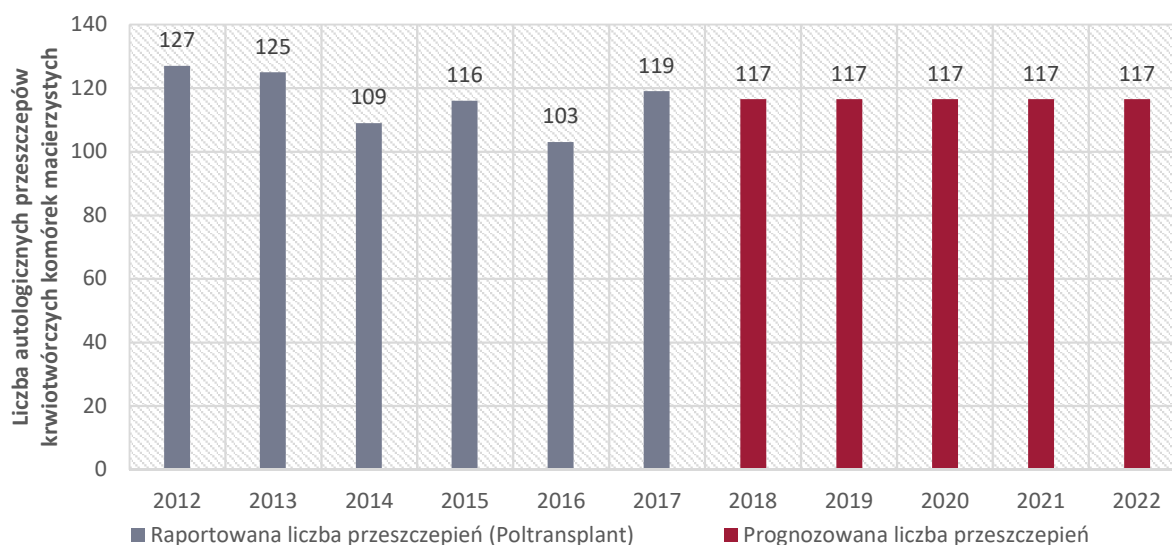
2.5. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Adcetris® stanowią dorośli pacjenci z HL CD30+ po przebytym ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT [30]. Definicję populacji docelowej w analizie określono zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami włączenia do leczenia BV w ramach PL B.77.

Informacje dotyczące liczby wykonywanych w Polsce przeszczepień autologicznych komórek krwiotwórczych dostępne są w biuletynach 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 [17–23], w tym chłoniaka Hodgkina. W analizie założono, że liczba wykonanych procedur ASCT we wskazaniu HL i liczba pacjentów z HL, u których je wykonano, są tożsame. Założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy.

Ze względu na brak wyraźnego trendu (Wykres 1) w danych prezentowanych dla tego rozpoznania założono, 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.

Wykres 1.
Liczba wykonanych ASCT we wskazaniu chłoniak Hodgkina w latach 2012-2022



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 (JGP) dla lat 2009 - 2017, a rozliczane są w ramach grupy S21 – *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych* [24]. Liczba hospitalizacji związanych z ASCT raportowana jest z podziałem na następujące przedziały wiekowe: poniżej 1. roku życia, 1 – 6 lat, 7 - 18 lat, 19 – 40 lat, 41 – 60 lat, 61 - 80 lat oraz 81 lat i więcej. Z uwagi na dobór przedziałów wiekowych, dla których raportowane są dane w statystykach JGP, w analizie przyjęto, że liczba pacjentów dorosłych odpowiada liczbie pacjentów w wieku 19 lat i powyżej. Założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy.

Średni ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych w latach 2009 – 2017 odsetek dorosłych wśród wszystkich biorców ASCT oszacowano na podstawie przytoczonych danych na 95,5% (Tabela 7). W analizie przyjęto, że wartość ta odpowiada odsetkowi pacjentów dorosłych wśród wszystkich pacjentów z HL, u których wykonano ASCT w latach 2020-2022.

Tabela 7.
Podział liczby hospitalizacji rozliczonych grupą S21 ze względu na wiek pacjentów

Rok	Liczba hospitalizacji rozliczonych grupą S21		% dorosłych pacjentów
	Pacjenci powyżej 18. r. ż.	Ogółem	
2009	243	257	94,6%
2010	574	608	94,4%
2011	702	732	95,9%
2012	751	788	95,3%
2013	827	866	95,5%
2014	841	879	95,7%
2015	924	967	95,6%
2016	1 002	1 047	95,7%
2017	1 104	1 156	95,5%
Średni ważony odsetek dorosłych pacjentów			95,5%

W obrębie HL wyróżnia się dwa podtypy: klasyczny i guzkowy z przewagą limfocytów. Obecność ekspresji antygenu różnicowania komórkowego CD30 stwierdza się zawsze w klasycznej postaci HL. U pacjentów z typem guzkowym z przewagą limfocytów ekspresja CD30 nie występuje [25, 26, 31]. Na podstawie danych literaturowych przyjęto, że klasyczny HL stanowi 95% przypadków HL w Polsce [25, 26]. Odsetek ten odniesiono do prognozowanej liczby dorosłych pacjentów z HL w Polsce, u których wykonana zostanie procedura ASCT w latach 2020-2022. Tym samym przyjęto, że zmienna, jaką jest podtyp HL, nie jest skorelowana z wiekiem i sposobem leczenia pacjentów z HL. Założenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.

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%) [2]. 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%) [2].

W analizie wykorzystano dane z badania ankietowego, uzyskane na bazie analizy dokumentacji medycznej 58 pacjentów z HL. W analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po ASCT wśród pacjentów z HL mieści się w przedziale 27%-67% i wynosi średnio 47%. Wartości skrajne 27% i 67% przetestowano w ramach analizy wrażliwości (odpowiednio wariant A1, wariant A2).

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej. Oszacowana liczba dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT, wynosi 50 osób w każdym roku analizy. Przedstawione wyniki oszacowania dotyczą liczby pacjentów, u których w danym roku przeprowadzono procedurę ASCT. W świetle tego, że terapia konsolidująca z definicji przeprowadzana jest w krótkim odstępie czasu po przeprowadzeniu ASCT, w ramach przeprowadzonych oszacowań nie uwzględniono liczby pacjentów z populacji docelowej, u których procedurę tę przeprowadzono w latach poprzedzających okres objęty niniejszą analizą, tj. przed 2020 rokiem, i którzy w latach 2020-2022 pozostają w stanie remisji.

Tabela 8.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z HL, u których dokonano ASCT	117	117	117
Odsetek dorosłych pacjentów z HL wśród pacjentów, u których dokonano ASCT		95,5%	
Liczba dorosłych pacjentów z HL, u których dokonano ASCT	112	112	112
Odsetek pacjentów z HL z obecnością ekspresji CD30		95,0%	
Liczba pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT	106	106	106
Odsetek pacjentów z HL, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT		47,1%	
Liczba pacjentów z HL, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT	50	50	50

Parametr	2020	2021	2022
Liczba dorosłych pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po ASCT	50	50	50

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

Tabela 9.
Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie

Wariant analizy	2020	2021	2022
Wariant podstawowy	50	50	50
Wariant A1 – odsetek pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT – 27%	28	28	28
Wariant A2 - odsetek pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT – 67%	71	71	71

2.6. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

Obecnie w Polsce BV nie jest finansowany ze środków publicznych w terapii pacjentów z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji po przebytych ASCT, dlatego w scenariuszu istniejącym założono, że zużycie ocenianego preparatu w populacji docelowej w okresie remisji choroby wynosi 0. Jednocześnie zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.77 u pacjentów z populacji docelowej BV może być zastosowany w przypadku nawrotu lub progresji choroby. Modelowanie kolejnych linii leczenia pacjentów z populacji docelowej przeprowadzono zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis założeń przyjętych w tej części analizy przedstawiono w rozdz. 2.7.1.

Standardem aktualnej praktyki klinicznej u pacjentów z HL po przebytych ASCT jest obserwacja pacjenta, która obejmuje wspomagającą terapię farmakologiczną (BSC, ang. *best supportive care*) i monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Założono, że wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym po przebytych ASCT są poddani obserwacji.

Z badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy wynika, że w ramach BSC u pacjentów z HL po wykonaniu pierwszego ASCT, najczęściej stosowano: acyklowir (100% pacjentów), sulfametoksazol + trimetoprim (89% pacjentów) oraz flukonazol (44% pacjentów) [2]. Przyniesiony schemat leczenia uwzględniono w analizie dla BSC niezależnie od liczby wykonanych ASCT.

Tabela 10.
Rozpowszechnienie substancji podawanych w ramach BSC u pacjentów z HL po przebytych ASCT

Substancja	Odsetek pacjentów
Acyklowir	100%
Sulfametoksazol + trimetoprim	89%
Flukonazol	44%

2.6.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Adcetris®, założono, że oprócz obserwacji u pacjenta ze zdefiniowanej populacji docelowej będzie możliwość zastosowania dodatkowego leczenia konsolidującego z wykorzystaniem BV.

Rozpowszechnienie BV w okresie remisji u pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym ustalono, biorąc pod uwagę historyczne i obecne rozpowszechnienie BV w ramach istniejącego PL B.77. Program B.77 funkcjonuje od 1 maja 2016 roku. Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych, w 2016 roku leczeniem BV było objętych 70 osób, w 2017 roku, tj. pierwszym pełnym roku funkcjonowania tego PL, 154 osoby, w tym 102 osoby leczone były w I połowie 2017 roku [32]. W analizie BIA dołączonej do wniosku o refundację BV w ramach PL B.77 oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia BV (łącznie we wskazaniach HL i sALCL) wynosi ok. 150 osób rocznie [5]. Rozpowszechnienie BV stosowanego w ramach wspomnianego PL kształtowało się zatem na poziomie ok. 68% po pierwszym roku jego refundacji (tj. w I połowie 2017 roku), a następnie osiągnęło poziom 100% (na podstawie danych dla 2017 roku).

W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BV w ocenianym wskazaniu (w scenariuszu nowym) rozpowszechnienie terapii tym lekiem w populacji docelowej niniejszej analizy będzie jednakowe jak określone powyżej dla BV stosowanego w ramach obowiązującego PL B.77 (Tabela 11).

BV jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną stosowaną w populacji pacjentów z HL po przebytych ASCT, którzy mają zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, zalecaną przez najnowsze wytyczne NCCN 2018 oraz ESMO 2018.

W związku z tym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym rozpowszechnienie BV wynosi 100% już od pierwszego roku analizy (wariant B1, Tabela 11).

Założono, że pacjenci z populacji docelowej, u których nie zostanie zastosowany BV, poddani zostaną obserwacji zgodnie ze schematem uwzględnionym w scenariuszu istniejącym (patrz rozdz. 2.6.1).

Tabela 11.
Rozpowszechnienie BV w populacji docelowej w scenariuszu nowym

Parametr	I rok analizy	II rok analizy	III rok analizy
Analiza podstawowa	68%	100%	100%
Wariant B1	100%	100%	100%

2.7. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w analizie oszacowano, podobnie jak w analizie ekonomicznej, z uwzględnieniem danych dotyczących:

- rozpowszechnienia poszczególnych ścieżek leczenia po wystąpieniu nawrotu lub progresji choroby po ASCT,
- przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia, określonych na podstawie wyników zaczerpniętych z analizy ekonomicznej,
- schematów dawkowania leków,
- charakterystyki pacjentów.

2.7.1. Modelowanie przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia

W celu modelowania przebiegu leczenia u pacjentów wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej w zakresie:

- średniego czasu trwania poszczególnych terapii rozważanych w leczeniu populacji docelowej (przedstawionych w Tabeli 12, Tabela 13),
- odsetków pacjentów pozostających w stanach: „brak nawrotu po ASCT”, „nawrót po ASCT” i „zgon” dla pacjentów będących w remisji po przebytych ASCT oraz „brak progresji”, „progresja” i „zgon” dla pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT.

Odsetki pacjentów w remisji po przebytych ASCT pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia zostały wykorzystane w obliczeniach do wyznaczenia kosztów monitorowania stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu terapii BV lub obserwacji. Dla pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT, dane dotyczące odsetków pacjentów pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia zostały wykorzystane w obliczeniach do wyznaczenia kosztów monitorowania stanu zdrowia pacjenta w okresach bez aktywnej terapii (po zakończeniu terapii II linii i przed podjęciem leczenia III linii oraz po zakończeniu III linii leczenia).

Czas trwania poszczególnych terapii

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem BV (stosowanego w terapii konsolidującej po ASCT) oraz schematami stosowanymi po nawrocie lub progresji choroby po ASCT (BV, NIVO, CTH ± RT)

w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przeprowadzono w oparciu o dane dot. średniego czasu trwania terapii tymi schematami określonymi na podstawie wyników analizy ekonomicznej (Tabela 12, Tabela 13). Dane dotyczące średniego czasu trwania terapii zostały wykorzystane w obliczeniach do wyznaczenia kosztów leków, ich podania oraz monitorowania w trakcie stosowania poszczególnych terapii.

Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej w analizie BIA przyjęto, że terapia wspomagająca (BSC) jest stosowana u wszystkich pacjentów będących w stanie remisji po ASCT (poddanych terapii konsolidującej BV, jak również wyłącznie obserwacji pacjenta) przez maksymalny okres 1 roku. Przez cały czas trwania remisji po ASCT pacjenci są monitorowani.

Tabela 12.
Czas trwania terapii w okresie remisji po ASCT uwzględniony w analizie

Schemat	Średni czas trwania terapii		
	Wariant podstawowy	Wariant F1	Wariant F2
BV – leczenie konsolidujące	36,3 cykli tygodniowych	33,8 cykli tygodniowych	38,3 cykli tygodniowych
Obserwacja pacjenta (terapia BSC)	Długość okresu remisji, maksymalnie 52 cykle tygodniowe ^a	-	-
Obserwacja pacjenta (monitorowanie)	Długość okresu remisji ^b	-	-

a) dotyczy pacjentów poddanych terapii konsolidującej BV lub obserwacji po ASCT, b) w przypadku pacjentów poddanych BV w terapii konsolidującej po ASCT - długość okresu remisji po zakończeniu terapii BV

Tabela 13.
Czas trwania poszczególnych terapii stosowanych po nawrocie lub progresji choroby uwzględnionych w analizie

Schemat	Średni czas trwania terapii
BV – leczenie po nawrocie lub progresji choroby	203,7 cykli tygodniowych
NIVO – leczenie po nawrocie lub progresji choroby	456,6 cykli tygodniowych
CTH ± RT – leczenie po nawrocie lub progresji choroby	88,5 cykli tygodniowych

W przypadku schematów BV + alloSCT oraz CTH ± RT + alloSCT czas trwania terapii dla BV i CTH ± RT jest taki sam jak schematów BV i CTH ± RT (bez alloSCT), a koszt związany z alloSCT naliczany jest jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii odpowiednio BV i CTH ± RT.

Sposób naliczania kosztów w analizie został podyktowany podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej. Konsekwencją zastosowanego podejścia w naliczaniu kosztów (tj. poprzez średni czas trwania poszczególnych terapii) jest potencjalne przesunięcie wybranych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej między kolejnymi latami analizy (w kierunku początkowego okresu trwania terapii). Nie ma ono jednak wpływu na skumulowane wydatki generowane w całym horyzoncie czasowym analizy.

Czas do nawrotu lub progresji choroby po ASCT (czas do II linii leczenia)

W analizie założono, że pacjenci w momencie wystąpienia nawrotu lub progresji choroby po ASCT rozpoczynają terapię jednym ze schematów (II linia leczenia): BV, BV + alloSCT, NIVO, CTH ± RT, CTH ± RT+ alloSCT, zgodnie z ich rozpowszechnieniem określonym w rozdziale 2.7.1. W celu określenia odsetków pacjentów wolnych od progresji choroby po ASCT oraz odsetków pacjentów, u których zdarzenie to wystąpi w kolejnych cyklach w zależności od zastosowanej strategii (BV i obserwacja stanu zdrowia pacjenta), wykorzystano odsetki pacjentów, u których w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia BV lub obserwacji wystąpiła progresja choroby (na podstawie czasu do progresji (TTP, ang. *time to progression*)).

Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej wykorzystane w tej części analizy zamieszczono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu „Efektywności”.

Czas do progresji choroby po zastosowaniu II linii leczenia

W celu wyznaczenia kosztów monitorowania stanów zdrowia w okresach bez aktywnej terapii (po zakończeniu II a przed włączeniem do III linii leczenia) oraz kosztów III linii leczenia konieczne było uwzględnienie informacji o czasie pozostawania pacjentów w stanie wolnym od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) dla schematów leczenia stosowanych po nawrocie lub progresji po ASCT. Dane dla BV, BV + alloSCT, CTH±RT oraz CTH±RT + alloSCT w tym zakresie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Terapia NIVO nie została uwzględniona pierwotnie w adaptowanym modelu ekonomicznym jako opcja terapeutyczna stosowana po nawrocie lub progresji po ASCT [27]. W związku z tym wykorzystano dane z analizy ekonomicznej dla preparatu Opdivo, dołączonej do wniosku o refundację nivolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL po ASCT i leczeniu BV [33]. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozd. A.3). Dane wykorzystane w tej części analizy przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu „Efektywności”.

Czas przeżycia po zastosowaniu III linii leczenia

Celem oszacowania wydatków związanych z kosztami ponoszonymi w ramach III linii leczenia u pacjentów po progresji choroby podczas II linii leczenia aż do zgonu pacjenta konieczne było uwzględnienie wyników analizy ekonomicznej w zakresie 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. Dane dla NIVO w tym zakresie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla preparatu Opdivo (por. rozdz. A.3), dla pozostałych schematów zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla analizowanego wskazania. Szczegółowe dane przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu „Efektywności”.

Analiza wrażliwości

W wariancie podstawowym analizy BIA, zgodnie z podejściem przyjętym a analizie ekonomicznej, uwzględniono dane z badania AETHERA uzyskane przy ocenie badacza (INV, ang. *investigator*) dla populacji ITT (ang. *intention to treat*), tj. populacji z obecnością przynajmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po ASCT.

W ramach analizy wrażliwości w celu przetestowania wpływu niepewności danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej na wyniki analizy BIA rozważono dwa alternatywne zestawy danych zaczerpniętych z ww. analizy. Uwzględnione zestawy danych odpowiadały scenariuszom analizy ekonomicznej, które dotyczyły efektywności uwzględnionych terapii oraz w najmniejszym i największym stopniu wpływały na wyniki uzyskiwane w zakresie całkowitych kosztów inkrementalnych w analizie ekonomicznej. W wariancie I1 rozważono dane dla subpopulacji pacjentów z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka nawrotu lub progresji po ASCT. W wariancie I2 do 24. miesiąca leczenia uwzględniono dane o efektywności BV i obserwacji pacjenta zgodnie z oceną niezależnej komisji (IRF, ang. *independent review facility*) (czyli dla najdłuższego okresu obserwacji, dla którego przeprowadzona została ta ocena), a następnie zastosowano dane w rozważanym zakresie uzyskane w oparciu o ocenę INV.

2.7.2. Rozpowszechnienie ścieżek leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT

W niniejszej analizie moment, w którym wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT to moment rozpoczęcia II linii leczenia. W analizie BIA u pacjentów z populacji docelowej, u których procedura ASCT nie powiodła się i nastąpił nawrót lub progresja choroby, zgodnie z podejściem uwzględnionym w modelu ekonomicznym, można zastosować następujące schematy leczenia:

- brentuksymab vedotin (BV),
- niwolumab (NIVO),
- chemioterapia ± radioterapia (CTH ± RT),
- brentuksymab vedotin + allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (BV + alloSCT),
- chemioterapia ± radioterapia + allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (CTH ± RT + alloSCT).

Liczbę rozważanych linii leczenia (tj. trzy linie, w tym terapia BV i obserwacja pacjenta jako pierwsza linia) u pacjentów z populacji docelowej oraz ścieżki leczenia przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [27]. Zestawienie ścieżek terapeutycznych rozważanych w analizie zamieszczono poniżej.

Tabela 14.
Ścieżki terapeutyczne rozważane w analizie

Ścieżki terapeutyczne		
I linia w modelu	II linia w modelu	III linia w modelu
BV	NIVO	CTH ± RT
	CTH ± RT	
	CTH ± RT + alloSCT	
Obserwacja pacjenta	BV	NIVO
	BV + alloSCT	
	BV	CTH ± RT
	BV + alloSCT	
	CTH ± RT	
	CTH ± RT + alloSCT	

Rozpowszechnienie poszczególnych schematów stosowanych po wystąpieniu nawrotu lub progresji choroby po ASCT u pacjentów z populacji docelowej przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [27]. Szczegółowe wskazania do zastosowania powyższych schematów oraz uzasadnienie przyjętych założeń przedstawione zostały w analizie ekonomicznej [27].

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

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

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

Udziały schematów stosowanych w ramach CTH, a także schematów kondycjonujących i immunosupresyjnych stosowanych w związku z przeprowadzeniem procedury alloSCT zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [27]. Poniżej zamieszczono odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy uwzględnione w analizie w tym zakresie.

Tabela 18.
Udziały schematów CTH, leczenia kondycjonującego i immunosupresyjnego uwzględnione w analizie

Substancja	Schemat	Odsetek pacjentów stosujących dany schemat
CTH		
Bendamustyna	BEND	19,74%
Deksametazon + cisplatyna + cytarabina	DHAP	19,58%
Gemcytabina	GEM	11,86%
Etopozyd + karboplatyna + ifosfamid + mesna	ICE	14,57%
Ifosfamid + gemcytabina + winorelina + prednizolon + mesna	IGEV	18,06%
Gemcytabina + winorelina + doksorubicyna pegylowana	GVD	6,98%
Gemcytabina + deksametazon + cisplatyna	GDP	4,11%
Gemcytabina + winorelina	GV	5,09%
Leczenie kondycjonujące		
Fludarabina + melfalan	FLUD + MEL	77,84%
Fludarabina + busulfan	FLUD + BU	22,16%
Leczenie immunosupresyjne		
Cyklosporyna	CsA	33,86%
Cyklosporyna + metotreksat	CsA + MTX	47,24%
Cyklosporyna + mykofenolan mofetyl	CsA + MMF	18,90%

2.7.3. Dawkowanie leków

Schematy dawkowania leków stosowanych zarówno u pacjentów będących w remisji, jak i po niepowodzeniu ASCT zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [27]. Zestawienie uwzględnionych schematów dawkowania leków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w analizie

Schemat	Substancja	Dawkowanie w cyklu	Długość cyklu
BV			
BV	Brentuksymab vedotin	Dzień 1: 1,8 mg/kg m.c. ^{a)}	3 tygodnie

Schemat	Substancja	Dawkowanie w cyklu	Długość cyklu
BSC			
BSC	Acyklowir Sulfametoksazol+ trimetoprim Flukonazol	650 mg p.o. ^{b)} 960 mg p.o. ^{b)} 125 mg p.o. ^{b)}	Dzień
NIVO			
NIVO	Niwolumab	Dzień 1: 240 mg	2 tygodnie
CTH			
BEND	Bendamustyna	Dzień 1-2: 90-120 mg/m ² p.c. ^{c)}	4 tygodnie
DHAP	Deksametazon Cisplatyna Cytarabina	Dzień 1-4: 40 mg p.o. Dzień 1: 100 mg/m ² p.c. Dzień 2: 2000 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
GEM	Gemcytabina	Dzień 1 i 8 1000 mg/m ² p.c. ^{d)}	3 tygodnie
ICE	Etopozyd Karboplatyna Ifosfamid Mesna	Dzień 1-3: 100 mg/m ² p.c. Dzień 2: 800 mg/m ² p.c. Dzień 2: 5000 mg/m ² p.c. Dzień 2: 5000 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
IGEV	Ifosfamid Gemcytabina Winorelbina Prednizon/Prednizolon Mesna	Dzień 1-4: 2000 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 4: 800 mg/m ² p.c. Dzień 1: 20 mg/m ² p.c. Dzień 1-4: 100 mg Dzień 1-4: 2600 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
GVD	Gemcytabina Winorelbina Doksorubicyna pegylowana	Dzień 1 i 8: 1000 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 8: 20 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 8: 15 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
GDP	Gemcytabina Deksametazon Cisplatyna	Dzień: 1 i 8: 1000 mg/m ² p.c. Dzień 1-4: 40 mg p.o. Dzień 1: 75 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
GV	Gemcytabina Winorelbina	Dzień 1 i 8: 1000 mg/m ² p.c. Dzień 1 i 8: 25 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
Leczenie kondycjonujące			
FLUD+MEL	Fludarabina Melfalan	Dzień 2-6: 25 mg/m ² p.c Dzień 1-2: 70 mg/m ² p.c	Nie dotyczy
FLUD+BU	Fludarabina Busulfan	Dzień 1-5: 25 mg/m ² p.c Dzień 1-3: 3,2 mg/kg m.c.	Nie dotyczy
Leczenie immunosupresyjne			
CsA	Cyklosporyna i.v. Cyklosporyna p.o.	21 dni 300 mg/m ² p.c 162 dni 10 mg/m ² p.c	Nie dotyczy
CsA+MTX	Cyklosporyna i.v. Cyklosporyna p.o. Metotreksat	21 dni 300 mg/m ² p.c 162 dni 10 mg/m ² p.c Dzień 1, 3, 6 i 11: 5 mg/m ² p.c	Nie dotyczy
CsA+MMF	Cyklosporyna i.v. Cyklosporyna p.o. Mykofenolan mofetyl	21 dni 300 mg/m ² p.c 162 dni 10 mg/m ² p.c Dzień 1-100: 1500 mg p.o.	Nie dotyczy

a) Dawka stosowana zarówno leczeniu konsolidującym, jak i po nawrocie po ASCT

b) Średnia dawka stosowana w okresie 2 lat po ASCT

c) W obliczeniach przyjęto średnią wartość 105 mg/m² p.c.

d) Przyjęto konserwatywnie dawkę 1000 mg/m² p.c. podawaną w 1. oraz 8. dniu co 3 tygodnie

W przypadku BV (tak jak w analizie ekonomicznej) uwzględniono dodatkowo średnie wartości względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*) raportowane w badaniach

AETHERA oraz SG035-0003 [34, 35]. Wartości współczynników przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

2.7.4. Charakterystyka pacjentów

Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej [27], parametry charakteryzujące populację docelową (masa i powierzchnia ciała pacjentów) w analizie BIA są różne dla pacjentów będących w remisji po ASCT oraz po progresji choroby po ASCT (u pacjentów niebędących w remisji po ASCT, a jednocześnie będących po progresji choroby po ASCT, nie są naliczane koszty leków zależne od ww. parametrów). Przytoczone zróżnicowanie zostało uwzględnione w analizie w celu ujęcia zmian w charakterystykach pacjentów w czasie leczenia.

Ze względu na fakt, iż masa i powierzchnia ciała pacjentów wpływają na koszty zastosowanych terapii, zmianę ich wartości przetestowano w ramach analizy wrażliwości, w której rozważono zmianę wartości parametrów o $\pm 20\%$ względem wartości podstawowych (warianty G1 i G2). Wartości parametrów uwzględnione w przytoczonych scenariuszach analizy wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

2.8. Koszty

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. 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” [36].

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)” [3]. 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 pacjentów z populacji docelowej 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 istniejącego programu lekowego B.77, o odpowiednio zmienionych zapisach.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[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]

2.8.1.2. Koszty jednostkowe pozostałych substancji

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty substancji stosowanych w ramach BSC oraz leków uwzględnionych w ramach leczenia po wystąpieniu nawrotu lub progresji choroby po przebytych ASCT wyznaczone na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętego z serwisu IkarPro jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 11.2017-10.2018 r.

W ramach opcji z uwzględnieniem RSS w ramach perspektywy NFZ oszacowano 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 11.2017-10.2018 r. jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej liczby sprzedanych jednostek poszczególnych leków we wszystkich ich opakowaniach.

Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Ceny za mg substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	NFZ - DGL	NFZ – WLR	Dopłata pacjenta
BSC			
Acyklowir	0,001 zł	0,001 zł	0,001 zł
Sulfametoksazol + trimetoprim	0,001 zł	0,001 zł	0,000 zł
Flukonazol	0,015 zł	0,015 zł	0,019 zł
NIVO			
Niwolumab	45,471 zł	67,083 zł	-
CTH			
Bendamustyna	1,439 zł	3,348 zł	-
Cisplatyna	0,517 zł	0,753 zł	-
Cytarabina	0,093 zł	0,094 zł	-
Gemcytabina	0,050 zł	0,103 zł	-
Karboplatyna	0,234 zł	0,265 zł	-
Etopozyd	0,156 zł	0,166 zł	-
Ifosfamid	0,112 zł	0,117 zł	-
Mesna	0,034 zł	0,035 zł	-
Winore bina ^{a)}	2,086 zł	2,268 zł	-
Doksorubicyna pegylowana	34,568 zł	96,390 zł	-
Prednizolon	0,056 zł	0,056 zł	0,073 zł
Deksametazon	0,645 zł	0,645 zł	0,234 zł
Leczenie kondycjonujące			
Fludarabina ^{b)}	6,465 zł	6,876 zł	-
Melfalan	5,918 zł	6,133 zł	-
Busulfan	5,683 zł	5,806 zł	-
Leczenie immunosupresyjne			
Cyklosporyna i.v.	0,247 zł	0,249 zł	-
Cyklosporyna p.o.	0,053 zł	0,053 zł	0,001 zł
Metotreksat ^{a)}	0,077 zł	0,079 zł	-
Mykofenolan mofetyl	0,003 zł	0,003 zł	0,001 zł

a) Uwzględniono tylko postać dożylną zgodnie z wyborem schematów leczenia obejmujących użycie tego leku

b) Uwzględniono średni koszt substancji w postaci dożylnej i doustnej ważony wielkością sprzedaży

2.8.1.3. Koszty terapii

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii poszczególnymi schematami leczenia uwzględnionymi w analizie w zależności od przyjętych założeń analizy. Przedstawione koszty terapii wyznaczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad RSS, perspektywy analizy, dawkowania leków, długości terapii, udziałów poszczególnych schematów oraz charakterystyki początkowej pacjentów (por. rozdz. 2.7). W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

W obliczeniach analizy koszty te zostały powiązane z odsetkami pacjentów pozostających w poszczególnych stanach zdrowia zaczerpniętymi z analizy ekonomicznej.

Tabela 24.
Koszty terapii uwzględnione w analizie podstawowej

Moment naliczania kosztów	Kategoria kosztowa	Z uwzględnieniem RSS		Bez uwzględnienia RSS	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Remisja po ASCT					
	Tygodniowy koszt terapii BSC	10,32 zł	22,14 zł	10,32 zł	22,14 zł
Nawrót choroby po ASCT					
	Dzienny koszt terapii NIVO	779,50 zł		1 149,99 zł	
	Dzienny koszt terapii CTH	53,61 zł	54,29 zł	76,59 zł	77,26 zł
	Koszt leczenia kondycjonującego ^{b)}	3 586,93 zł		3 745,07 zł	
	Koszt leczenia immunosupresyjnego ^{b)}	9 281,79 zł	9 499,41 zł	9 316,21 zł	9 533,82 zł

a) Koszt wyznaczony przy uwzględnieniu RDI

b) Koszt dodawany do kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury alloSCT przedstawionych w kolejnym rozdziale. Naliczany jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii BV lub CTH±RT odpowiednio w opcji BV + alloSCT lub CTH ± RT + alloSCT.

2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [27]. Szczegółowy opis oszacowania kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym. W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy. W tabeli poniżej zestawione zostały koszty wykorzystane w obliczeniach (Tabela 25).

Tabela 25.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Schemat	Kategoria kosztowa	Koszt	Uwagi
Koszty związane z leczeniem BV			
BV	Podanie leku	162,24 zł	Koszt tygodniowy rozliczany w ramach hospitalizacji jednodniowej
	Kwalifikacja do PL i monitorowanie terapii	74,25 zł	Koszt tygodniowy rozliczany w ramach świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+</i>
Koszty związane z obserwacją pacjenta			
Obserwacja pacjenta	Monitorowanie terapii	62,44 zł ^{a)}	Koszt tygodniowy naliczany przez pierwszy rok trwania terapii
		44,51 zł ^{b)}	Koszt tygodniowy naliczany od drugiego roku trwania terapii
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
BV	Leczenie zdarzeń niepożądanych	781,42 zł z RSS	Średni koszt uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych naliczany w pierwszym cyklu modelu wszystkim pacjentom
		801,54 zł bez RSS	
Obserwacja pacjenta		212,31 zł z RSS	
		214,68 zł bez RSS	
Koszty związane z leczeniem po wystąpieniu nawrotu lub progresji po ASCT			

Schemat	Kategoria kosztowa	Koszt	Uwagi
BV	Podanie leku	23,18 zł	Dzienny koszt rozliczany w ramach hospitalizacji jednodniowej naliczany w trakcie trwania terapii BV
	Monitorowanie terapii	10,61 zł	Dzienny koszt rozliczany w ramach świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+</i>
	Leczenie zdarzeń niepożądanych	2,80 zł z RSS 2,99 zł bez RSS	Dzienny koszt uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych naliczany w trakcie trwania terapii BV
NIVO	Podanie	34,77 zł	Dzienny koszt rozliczany w ramach hospitalizacji jednodniowej naliczany w trakcie trwania terapii NIVO
	Monitorowanie	9,04 zł	Dzienny koszt rozliczany w ramach świadczenia: <i>Diagnostyka w programie leczenia opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu</i>
	Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,18 zł z RSS 0,19 zł bez RSS	Dzienny koszt uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych naliczany w trakcie trwania terapii NIVO
CTH	Podanie	73,48 zł	Średni dzienny koszt naliczany w trakcie trwania terapii CTH
	Monitorowanie	4,89 zł	Dzienny koszt rozliczany w ramach świadczenia: <i>Okresowa ocena skuteczności chemioterapii</i>
	Leczenie zdarzeń niepożądanych	23,87 zł z RSS 24,70 zł bez RSS	Dzienny koszt uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych naliczany w trakcie trwania terapii CTH
RT	Radioterapia	2 980,34 zł	Koszt jednorazowy doliczany do CTH w pierwszym cyklu modelu 20,5% pacjentów
alloSCT	Procedura alloSCT ^{c)}	239 579,35 zł	Koszt przeszczepienia allogenicznego i diagnostyki potencjalnego dawcy naliczany jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii BV lub CTH ± RT odpowiednio w opcji BV + alloSCT lub CTH ± RT + alloSCT
BV + alloSCT	Leczenie zdarzeń niepożądanych	27 153,49 zł	Koszt uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych naliczany jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii BV + alloSCT
CTH ± RT + alloSCT		17 643,33 zł	Koszt uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych naliczany jednorazowo w kolejnym cyklu po zakończeniu terapii CTH ± RT + alloSCT

a) Dotyczy również pacjentów poddanych terapii konsolidacyjnej BV po ASCT, b) Dotyczy również okresu remisji po zakończeniu terapii BV u pacjentów poddanych terapii konsolidacyjnej BV po ASCT, c) Koszt dodawany do kosztów leczenia kondycjonującego i immunosupresyjnego związanych z przeprowadzeniem procedury alloSCT przedstawionych w poprzednim rozdziale

2.9. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych podrozdziałach niniejszego opracowania:

- Przyjęto, że w kolejnych tygodniach roku jednakowa liczba pacjentów po ASCT kwalifikuje się do leczenia konsolidacyjnego przy użyciu BV lub obserwacji (zgodnie z założonym rozpowszechnieniem tych terapii, patrz rozdz. 2.6) tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.
- Pacjentom naliczono koszty odpowiednich terapii stosowanych w okresie remisji po ASCT w kolejnych tygodniach analizy przez okres odpowiadający czasowi ich trwania określone na podstawie wyników analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 2.7.1).

- Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej w analizie BIA przyjęto, że terapia wspomagająca (BSC) jest stosowana u pacjentów będących w stanie remisji po ASCT przez okres 1 roku.
- Pacjentom naliczono koszty monitorowania stanu zdrowia po zakończeniu terapii BV lub obserwacji w kolejnych tygodniach po ASCT przy uwzględnieniu odsetków pacjentów pozostających w stanie „brak nawrotu po ASCT” określonych na podstawie wyników analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 2.7.1).
- Pacjentom przypisano schematy leczenia w kolejnych liniach (II i III linia) po ASCT zgodnie z przyjętymi założeniami w zakresie ich rozpowszechnienia (patrz rozdz. 2.7.1).
- Pacjentom naliczono koszty II i III linii leczenia przez okres odpowiadający czasowi ich trwania.
- Pacjentom naliczono koszty monitorowania stanu zdrowia w okresach bez aktywnej terapii (po zakończeniu II a przed włączeniem do III linii leczenia przy uwzględnieniu odsetków pacjentów bez progresji choroby oraz po zakończeniu III linii leczenia przy uwzględnieniu odsetków pacjentów u których wystąpiła progresja choroby) w kolejnych tygodniach analizy na podstawie wyników analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 2.7.1).
- Przypisane pacjentom koszty leczenia w poszczególnych tygodniach kolejnych lat analizy skumulowano z podziałem na zastosowane schematy leczenia i kategorie kosztowe.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych poszczególnych terapii naliczono jednorazowo w pierwszym tygodniu jej stosowania.
- W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

2.10. 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: odsetek pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po ASCT (liczebność populacji docelowej),
- wariant B: rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym,
- wariant C: rozpowszechnienie BV stosowanego w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT,
- wariant D: rozpowszechnienie NIVO stosowanego w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT,
- wariant E: rozpowszechnienie alloSCT stosowanego w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT,
- wariant F: czas trwania terapii BV w leczeniu konsolidującym,
- wariant G: masa ciała pacjentów i powierzchnia ciała pacjentów,

- wariant H: perspektywa NFZ + pacjent,
- wariant I: efektywność interwencji,
- wariant J: perspektywa budżetu NFZ.

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 (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 50 osób rocznie w latach 2020-2022.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących BV w scenariuszu istniejącym wynosi 0 pacjentów. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie BV w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniesie 34 osoby w 2020 roku oraz 50 osób w latach 2021-2022.

Tabela 26.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2020-2022 – scenariusz istniejący

Populacja	2020	2021	2022
Brentuksymab vedotin	0	0	0
Obserwacja pacjenta	50	50	50
Łącznie	50	50	50

Tabela 27.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2020-2022 – scenariusz nowy

Populacja	2020	2021	2022
Brentuksymab vedotin	34	50	50
Obserwacja pacjenta	16	0	0
Łącznie	50	50	50

3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny ani pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Adcetris® w populacji docelowej analizy.

3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

Tabela 28.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	2020	2021	2022
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty BSC	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł
Koszty podania leków	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,06 mln zł	0,14 mln zł	0,19 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,01 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	2,88 mln zł	9,46 mln zł	13,17 mln zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.2.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 29.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2020	2021	2022
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty BSC	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł
Koszty podania leków	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,06 mln zł	0,14 mln zł	0,19 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,01 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	4,04 mln zł	13,07 mln zł	18,29 mln zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.3. Wydatki w scenariuszu nowym

3.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 30.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	2020	2021	2022
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty BSC	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł
Koszty podania leków	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,08 mln zł	0,20 mln zł	0,28 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,03 mln zł	0,04 mln zł	0,04 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	1,18 mln zł	4,40 mln zł	5,98 mln zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 31.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2020	2021	2022
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty BSC	0,01 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł
Koszty podania leków	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,08 mln zł	0,20 mln zł	0,28 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,03 mln zł	0,04 mln zł	0,04 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	1,72 mln zł	6,25 mln zł	8,52 mln zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 32.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	2020	2021	2022
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty BSC	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł
Koszty podania leków	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,02 mln zł	0,06 mln zł	0,09 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,02 mln zł	0,03 mln zł	0,03 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	-1,70 mln zł	-5,06 mln zł	-7,19 mln zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.4.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tabela 33.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2020	2021	2022
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty BSC	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,01 mln zł
Koszty podania leków	0,13 mln zł	0,26 mln zł	0,29 mln zł
Koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii	0,02 mln zł	0,06 mln zł	0,09 mln zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,02 mln zł	0,03 mln zł	0,03 mln zł
Koszty leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT	-2,31 mln zł	-6,82 mln zł	-9,77 mln zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 34.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	2020	2021	2022
Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie BV			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy	34	50	50
Liczebność populacji docelowej			
Scenariusz istniejący	50	50	50
Scenariusz nowy	50	50	50

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 [6].

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania produktu Adcetris® ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię HL. 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 nawrotowym/opornym HL będą w stanie prowadzić również terapię BV u pacjentów z populacji docelowej.

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 przeprowadzano 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 HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.

Tabela 36.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu 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 zidentyfikowano
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 BV pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie polscy pacjenci ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po procedurze ASCT nie mają możliwości stosowania żadnej terapii konsolidującej po ASCT, która pozwalałaby zmniejszać ryzyko wystąpienia utraty remisji choroby. Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów z populacji docelowej.
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 innych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżona do innych technologii
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do innych technologii
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do innych technologii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do innych technologii
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do innych technologii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do innych technologii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do innych technologii
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do innych technologii

5. Podsumowanie i wnioski

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 50 osób rocznie w latach 2020-2022.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących BV w scenariuszu istniejącym wynosi 0 pacjentów. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie BV w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniesie 34 osoby w 2020 roku oraz 50 osób w latach 2021-2022.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioski

Obecnie pacjenci z HL ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po procedurze ASCT w Polsce nie mają możliwości zastosowania żadnej terapii konsolidującej po ASCT, która pozwalałaby skutecznie zmniejszać ryzyko wystąpienia utraty remisji choroby. Pozytywna decyzja o refundacji BV we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów.

Pozytywna decyzja o refundacji brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej. Jednocześnie wprowadzenie finansowania BV w terapii konsolidacyjnej po ASCT prowadzi do znacznego zmniejszenia wydatków ponoszonych na leczenie w kolejnych liniach u pacjentów z populacji docelowej. Stan ten ma znaczny wpływ na oszacowane wydatki generowane w kolejnych latach refundacji BV (zwłaszcza od 3. roku analizy).

6. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet uwzględniono dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.
- 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 przedstawionych w statystykach JGP dla lat 2009 - 2017.
- Z uwagi na dobór przedziałów wiekowych, dla których raportowane są dane w statystykach JGP, w analizie przyjęto, że liczba pacjentów dorosłych odpowiada liczbie pacjentów w wieku 19 lat i powyżej. Założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy.
- Na podstawie danych literaturowych przyjęto, że klasyczny HL stanowi 95% przypadków HL w Polsce. Odsetek ten odniesiono do prognozowanej liczby dorosłych pacjentów z HL w Polsce, u których wykonana zostanie procedura ASCT w latach 2020-2022. Tym samym przyjęto, że zmienna, jaką jest podtyp HL (klasyczny lub guzkowy), nie jest skorelowana z wiekiem i sposobem leczenia pacjentów z HL. Założenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających określić wartość odsetka pacjentów z podwyższonym ryzykiem progresji lub nawrotu po przeprowadzeniu ASCT wśród pacjentów z HL, u których wykonano tę procedurę. Wartość tego parametru wyznaczono na podstawie wyników badania opierającego się na analizie danych dla 58 pacjentów. Wyniki badania są zgodne z opiniami ekspertów klinicznych.
- W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BV w ocenianym wskazaniu (w scenariuszu nowym) rozpowszechnienie terapii tym lekiem w populacji docelowej niniejszej analizy będzie jednakowe jak rozpowszechnienie BV stosowanego w ramach obowiązującego PL B.77. BV jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną stosowaną w populacji pacjentów z HL po przebytych ASCT, którzy mają zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, zalecaną przez najnowsze wytyczne NCCN 2018 oraz ESMO 2018. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym rozpowszechnienie BV wynosi 100% już od pierwszego roku analizy.
- 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 oraz płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.77, o odpowiednio zmienionych zapisach, w terapii dorosłych pacjentów z HL CD30+ po przebytym ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, dane NFZ, wyniki badań epidemiologicznych oraz badanie ankietowe przeprowadzone w 15 polskich ośrodkach prowadzących leczenie pacjentów z HL. Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką niepewność danych uwzględnionych w celu oszacowania liczby pacjentów, którzy w kolejnych latach będą włączani do leczenia konsolidacyjnego przy użyciu BV w Polsce, w tym tych określonych na podstawie opinii ekspertów (których wpływ dodatkowo przetestowano w ramach analizy wrażliwości), należy uznać go za wiarygodny element analizy.

Obecnie pacjenci z HL ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji po procedurze ASCT w Polsce nie mają możliwości zastosowania żadnej terapii konsolidującej po ASCT, która pozwalałaby skutecznie zmniejszać ryzyko wystąpienia utraty remisji choroby. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, obecnie poza stosowaniem BV brak jest również zaleceń odnośnie do terapii konsolidującej po ASCT. Wniosek ten potwierdzają wyniki badania ankietowego [2], które wskazują, że w polskiej praktyce klinicznej schemat opieki i kontroli pacjentów ze stwierdzoną remisją po ASCT jest ukierunkowany niemal wyłącznie na ocenę aktualnego stanu zdrowia pacjenta. W ramach opieki nie podejmuje się żadnych działań, mających na celu ograniczenie ryzyka nawrotu choroby. Pacjenci z całkowitą remisją po ASCT nie są obejmowani żadną standardową formą farmakoterapii ukierunkowanej na kontrolę choroby podstawowej [2]. W świetle tych informacji pozytywna decyzja o refundacji BV we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów, co najpewniej będzie skutkowało szybkim tempem wzrostu rozpowszechnienia terapii konsolidacyjnej z zastosowaniem BV w populacji docelowej w Polsce. W związku z tym można przyjąć, że założenia w zakresie rozpowszechnienia BV w populacji docelowej (68% w 1. roku refundacji i 100% od 2. roku refundacji) są zasadne. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tego założenia, przyjmując, że wszyscy dorośli pacjenci z HL CD30+ będący w stanie remisji po przebytym ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, zostaną włączeni do leczenia BV.

Modelowanie przebiegu leczenia w populacji docelowej oparte zostało na wynikach analizy ekonomicznej i zgodnie ze schematami postępowania uwzględnionymi w tym opracowaniu. Czas

trwania terapii (a za tym koszt leków, ich podania i monitorowania terapii) oparto na danych o średniej jego wartości, zaś okresy monitorowania stanu zdrowia pacjentów nieleczonych aktywnie na podstawie odsetków pacjentów w wyróżnionych stanach modelu w kolejnych cyklach leczenia. Konsekwencją zastosowanego podejścia jest pewne przesunięcie wybranych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej między kolejnymi latami analizy (w kierunku początkowego okresu trwania terapii). Nie ma ono jednak wpływu na skumulowane wydatki generowane w całym horyzoncie czasowym analizy.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BV w leczeniu populacji docelowej. Podkreślić jednocześnie należy, że zgodnie z wynikami analizy BIA wprowadzenie finansowania BV w terapii konsolidacyjnej po ASCT prowadzi do znacznego zmniejszenia wydatków ponoszonych na leczenie w kolejnych liniach u pacjentów z nawrotowym/opornym HL. Stan ten ma znaczny wpływ na oszacowane wydatki generowane w kolejnych latach refundacji BV (zwłaszcza od 3. roku analizy).

8. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. HTA Consulting 2019.
2. PEX PharmaSequence. (2018) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z HL po ASCT. Warszawa Dostęp: <https://www.pexps.pl/publikacje.html>.
3. Program lekowy B.77 - Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T).
4. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (30.1.2019).
5. (2015) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. MAHTA Sp. z o.o. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AW/114_AW_OT_4351_39_Adcetris_BIA_16.10.2015.pdf (5.6.2018).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf (9.11.2018).
7. ChPL Adcetris (brentuksymabu vedotin). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> (7.11.2018).
9. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórno T-komórkowego(CTCL): ICD-10 C84.0 - ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 - choroba Sezary’ego”. AOTMiT.
10. 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 (20.11.2018).
11. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (5.6.2018).
12. (2014) Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia. Beksaroten (Targretin) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórnym 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).
13. (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).
14. Sokołowska-Wojdyło M, Walewski J, Jędrzejczak WW, Robak T, Prochorec-Sobieszek M, Zaucha JM, Jankowska-Konsur A, Słowińska M, Chmielowska E, Rudnicka L, Giebel S. (2018) Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+. *Hematologia* 9(2):83–89.
15. Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszewska O, Stachura J. (2007) Incidence of lymphomas in Poland. The national register data for 2006. *Pol J Pathol* 58(3):199–206.
16. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 7(6):3280–3286.
17. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2012. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/Biuletyn_2012.pdf.
18. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2013. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf (6.12.2018).

9. Spis elementów

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2019 roku	11
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku	12
Tabela 3.	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 w 2019 roku	13
Tabela 4.	Liczba dorosłych pacjentów z CTCL CD30+ po co najmniej jednej systemowej terapii w 2019 roku w Polsce	14
Tabela 5.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować preparat Adcetris® w 2019 roku w Polsce	15
Tabela 6.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	15
Tabela 7.	Podział liczby hospitalizacji rozliczonych grupą S21 ze względu na wiek pacjentów	20
Tabela 8.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza podstawowa	21
Tabela 9.	Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie	22
Tabela 10.	Rozpowszechnienie substancji podawanych w ramach BSC u pacjentów z HL po przebytych ASCT	23
Tabela 11.	Rozpowszechnienie BV w populacji docelowej w scenariuszu nowym	24
Tabela 12.	Czas trwania terapii w okresie remisji po ASCT uwzględniony w analizie	25
Tabela 13.	Czas trwania poszczególnych terapii stosowanych po nawrocie lub progresji choroby uwzględnionych w analizie	25
Tabela 14.	Ścieżki terapeutyczne rozważane w analizie	28
Tabela 15.	Rozpowszechnienie BV w II linii leczenia	28
Tabela 16.	Rozpowszechnienie NIVO w II lub III linii leczenia	28
Tabela 17.	Rozpowszechnienie alloSCT w II linii leczenia	28
Tabela 18.	Udziały schematów CTH, leczenia kondycjonującego i immunosupresyjnego uwzględnione w analizie	29
Tabela 19.	Dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w analizie	29
Tabela 20.	Wartości współczynników RDI dla BV uwzględnione w analizie	31
Tabela 21.	Charakterystyka populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	31
Tabela 22.	Cena produktu Adcetris®	33
Tabela 23.	Geny za mg substancji uwzględnionych w analizie	34
Tabela 24.	Koszty terapii uwzględnione w analizie podstawowej	35
Tabela 25.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	35
Tabela 26.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2020-2022 – scenariusz istniejący	39
Tabela 27.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2020-2022 – scenariusz nowy	39
Tabela 28.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS	40
Tabela 29.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS	40
Tabela 30.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS	41
Tabela 31.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS	41
Tabela 32.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	42
Tabela 33.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS	42

Tabela 34.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	43
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego	43
Tabela 36.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Adcetris® ze środków publicznych.....	44
Tabela 37.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	55
Tabela 38.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	57
Tabela 39.	Wydatki w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka.....	58
Tabela 40.	Wydatki inkrementalne – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka.....	59
Tabela 41.	Wydatki w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka.....	60
Tabela 42.	Wydatki Inkrementalne – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	60
Tabela 43.	Dopasowanie krzywych parametrycznych dla NIVO – PFS i OS	63

Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba wykonanych ASCT we wskazaniu chłoniak Hodgkina w latach 2012-2022	19
Wykres 2.	Krzywa K-M oraz krzywe parametryczne PFS dla NIVO	63
Wykres 3.	Krzywa K-M oraz krzywe parametryczne OS dla NIVO.....	64

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. 2	str. 17
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.2.4	str. 12
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5	str. 19
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.3	str. 12
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	str. 39
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. 1.2.2	str. 11
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	str. 39
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	str. 39
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3	str. 39
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1	str. 57

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Tabela 6	str. 15
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. 2.8.1.1	str. 32
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w tym ku 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. 18
§ 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. 2.5 Rozdz. 1.2.4	str. 19 str. 12
§ 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 str. 39
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3 str. 39
§ 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. 2.8.1.1	str. 32
§ 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. 2.8.1.1	str. 32
§ 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. 8	str. 49
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8	str. 49

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
		2020	2021	2022	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	50	50	50	Rozdz. 2.5
	Wariant A1	28	28	28	
	Wariant A2	71	71	71	
Rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym	Wariant B0	68%	100%	100%	Rozdz. 2.6.2
	Wariant B1	100%	100%	100%	
Rozpowszechnienie BV stosowanego w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT	Wariant C0		100%		Rozdz. 2.7.1
	Wariant C1		80%		
Rozpowszechnienie NIVO stosowanego w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT	Wariant D0		90%		Rozdz. 2.7.1
	Wariant D1		50%		
	Wariant D2		100%		
Rozpowszechnienie alloSCT stosowanego w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po ASCT	Wariant E0	21% w schemacie BV + alloSCT, 29% w schemacie CTH ± RT + alloSCT			Rozdz. 2.7.1
	Wariant E1	8% w schemacie BV + alloSCT, 29% w schemacie CTH ± RT + alloSCT			
	Wariant E2	39% w schemacie BV + alloSCT, 29% w schemacie CTH ± RT + alloSCT			
	Wariant E3	21% w schemacie BV + alloSCT, 42% w schemacie CTH ± RT + alloSCT			
Czas trwania terapii BV w leczeniu konsolidującym	Wariant F0				Rozdz. 2.7.1
	Wariant F1				
	Wariant F2				
Masa ciała pacjentów i powierzchnia ciała pacjentów	Wariant G0				Rozdz. 2.7.4
	Wariant G1				

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2020	2021	2022	
	Wariant G2				
Perspektywa analizy	Wariant H0	Perspektywa NFZ			Rozdz. 2.3
	Wariant H1	Perspektywa NFZ + pacjent			
Dane z analizy ekonomicznej	Wariant I0	Dane z badania AETHERA dla populacji ITT, ocena INV			Rozdz. 2.7.1
	Wariant I1	Dane z badania AETHERA dla populacji z ≥2 czynnikami ryzyka			
	Wariant I2	Dane z badania AETHERA, ocena IRF do 24. miesiąca, następnie ocena INV			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

A.2. Źródła danych wykorzystanych do oszacowania populacji docelowej

Biuletyny Poltransplantu

W oparciu o dane zamieszczone w biuletynach Poltransplantu z lat 2012-2017 oszacowano liczbę pacjentów w latach 2019-2021, u których dokonano przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych [17–23].

Statystyki JGP

Na podstawie danych raportowanych w statystykach JGP z lat 2009-2017 określono średni ważony odsetek dorosłych pacjentów wśród pacjentów, u których dokonano ASCT [24].

Dane literaturowe

Na podstawie publikacji Wróbel 2013 [26] oraz wytycznych ESMO 2018 [25] określono odsetek pacjentów z HL z obecnością ekspresji CD30.

Badanie ankietowe

Odsetek pacjentów z HL, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT wyznaczono na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez firmę PEX PharmaSequence w okresie czerwiec-lipiec 2018 roku wśród hematologów z 15 polskich ośrodków prowadzących leczenie pacjentów z HL [2].

A.3. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite dla NIVO

Celem oszacowania wydatków związanych z leczeniem NIVO po wystąpieniu progresji lub nawrotu po ASCT (w II linii terapii) koniecznym było zaimplementowanie danych odnośnie do przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia po progresji pacjentów stosujących ten lek. Terapia NIVO nie została uwzględniona w oryginalnym modelu ekonomicznym jako opcja terapeutyczna stosowana po nawrocie lub progresji po ASCT [27]. W związku z tym w ramach opracowanej adaptacji analizy ekonomicznej do warunków polskich krzywe PFS i OS zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla preparatu Opdivo[®], dołączonej do wniosku o refundację NIVO w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL po ASCT i leczeniu BV [33].

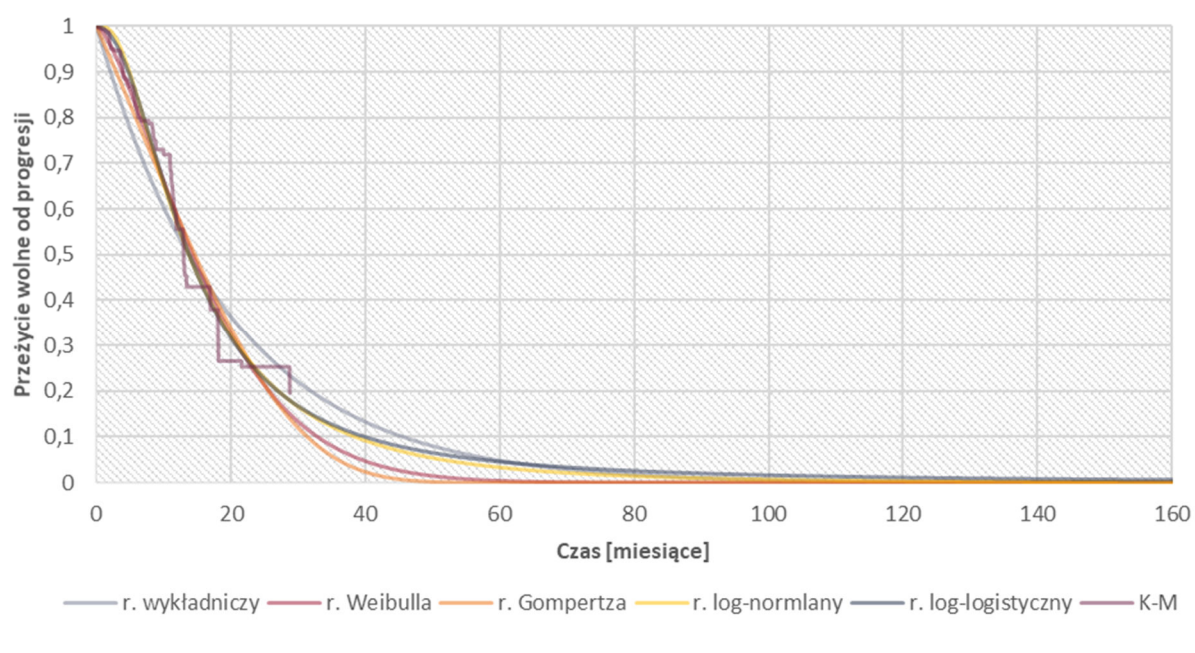
W niniejszej analizie do modelowania krzywych PFS i OS dla terapii NIVO zastosowano takie samo podejście, jak w analizie dla Opdivo[®]. Dla pierwszych 12 miesięcy obserwacji PFS i OS modelowano z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera (K-M) dla NIVO, następnie wykorzystano krzywą K-M dla aktualnej praktyki klinicznej (SoC, ang. *standard of care*), obejmującej różne schematy chemioterapii (zgodnie z opiniami ekspertów). Do tak określonych krzywych PFS i OS w ramach niniejszej analizy dopasowano rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny oraz log-normalny przy pomocy środowiska R (z wykorzystaniem pakietu *nlme*) [37, 38]. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, *Bayesian Information Criterion*) oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych. Krzywe szczytano za pomocą programu *CurveSnap* [39].

W tabeli poniżej zestawiono wartości kryteriów Akaike i Schwarza określające jakość dopasowania rozpatrywanych krzywych do danych. Na wykresach zaprezentowano krzywe K-M oraz dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 2, Wykres 3).

Tabela 43.
Dopasowanie krzywych parametrycznych dla NIVO – PFS i OS

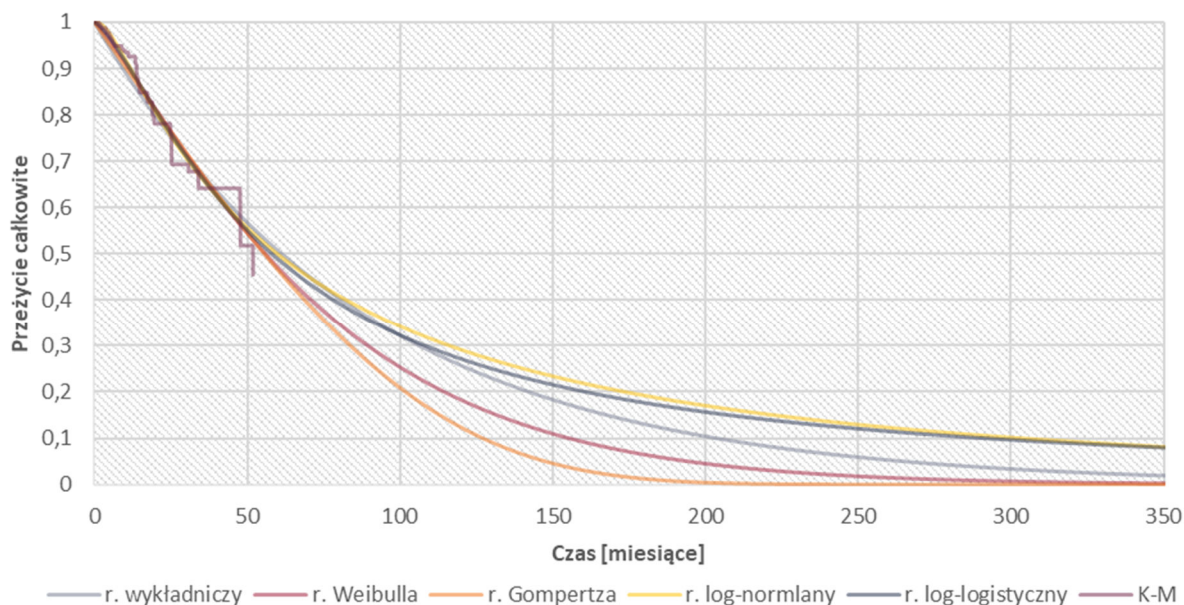
Rozkład	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	-1 439,13	-1 430,27	-2 871,61	-2 862,47
Weibulla	-2 007,32	-1 994,04	-3 057,13	-3 043,43
Gompertza	-1 786,68	-1 773,40	-2 969,91	-2 956,21
Log-logistyczny	-2 223,69	-2 210,41	-3 143,15	-3 129,44
Log-normalny	-2 156,99	-2 143,71	-3 211,30	-3 197,60

Wykres 2.
Krzywa K-M oraz krzywe parametryczne PFS dla NIVO



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

Wykres 3.
Krzywa K-M oraz krzywe parametryczne OS dla NIVO



K-M – krzywa Kaplana-Meiera

Dla krzywej PFS w oparciu o wartości kryteriów AIC i BIC najlepiej dopasowany do danych jest rozkład log-logistyczny (najniższe wartości kryteriów). Krzywą o rozkładzie log-logistycznym uwzględniono zatem w analizie. Dla krzywej OS najniższe wartości kryteriów zaobserwowano kolejno dla rozkładów log-normalnego i log-logistycznego. Wymienione krzywe dopasowane do krzywej OS charakteryzują się długimi ogonami, co daje mało prawdopodobne do osiągnięcia wyniki kliniczne. Zbyt optymistycznych wyników dostarcza również krzywa o rozkładzie wykładniczym. Po wyeliminowaniu krzywych o klinicznie nieprawdopodobnych wynikach, pozostają do wyboru krzywe o rozkładach Weibulla i Gompertza. W oparciu o wyniki AIC oraz BIC lepsze dopasowanie dostarcza krzywa o rozkładzie Weibulla, w związku z czym w analizie uwzględniono krzywą Weibulla dla OS. Należy zauważyć, że przyjęcie krzywej Weibulla dla OS jest podejściem konserwatywnym – krzywa Weibulla daje lepsze wyniki w zakresie OS niż krzywa o rozkładzie Gompertza, co przekłada się na wyższy koszt terapii NIVO po terapii konsolidującej BV (stosowanej wówczas w II linii leczenia po nawrocie lub progresji choroby po ASCT) niż po dalszej progresji choroby w III linii leczenia w ocenianej populacji chorych.