



Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Takeda Pharma. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka.....	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	12
2.1.2.1 Chorzy z chłoniakiem Hodgkina	13
2.1.2.2 Chorzy z chłoniakiem Hodgkina CD30+	16
2.1.2.3 Chorzy w IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina	16
2.1.2.4 Chorzy stosujący schemat ABVD	17
2.1.2.5 Chorzy ze stopniem sprawności wg skali ECOG 0-2.....	17
2.1.2.6 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	17
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	18
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	20
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	27
2.2 Perspektywa analizy	28
2.3 Horyzont czasowy analizy	28
2.4 Analizowane koszty	28
2.4.1 Koszty leków.....	29
2.4.1.1 Koszt Adcetris®.....	29
2.4.1.2 Koszty schematu AVD	30
2.4.1.3 Koszty komparatora.....	31
2.4.2 Koszty podania leków	31
2.4.2.1 Koszty podania A+AVD.....	31
2.4.2.2 Koszty podania ABVD	32
2.4.2.3 Podsumowanie.....	32
2.4.3 Koszty leczenia towarzyszącego	32
2.4.3.1 Leczenie przeciwwymiotne	32
2.4.3.2 Leczenie czynnikami wzrostu.....	33
2.4.3.3 Leczenie przeciwniekcyjne	33
2.4.3.4 Leczenie przeciwbólowe	34
2.4.3.5 Podsumowanie.....	34
2.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	34

2.4.5	Koszty radioterapii	35
2.4.6	Koszty monitorowania i opieki w programie lekowym	36
2.4.6.1	Diagnostyka i monitorowanie w PL	36
2.4.6.2	Ocena skuteczności leczenia chemioterapią ABVD	36
2.4.6.3	Monitorowanie po zakończeniu leczenia	36
2.4.6.4	Podsumowanie	37
2.5	Scenariusze analizy	38
2.5.1	Scenariusz istniejący	38
2.5.2	Scenariusze nowe	38
	Analiza wrażliwości	39
3	Wyniki	40
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	40
3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	40
3.3	Scenariusz minimalny	42
3.4	Scenariusz maksymalny	44
3.5	Analiza wrażliwości	46
4	Ograniczenia i dyskusja	47
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	49
6	Wnioski	50
7	Aneks	51
7.1	Projekt programu lekowego	51
7.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	56
	Spis tabel	58
	Bibliografia	60

Wykaz skrótów i akronimów

ABVD	Schemat chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AVD	Schemat chemioterapii (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna)
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
CD30	Marker aktywacji limfocytów
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's Lymphoma</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PLN	Polski złoty
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
■	■
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu brentuksymab vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu z chemioterapią AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w ramach programu lekowego B.77 (*Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina*) dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania, kwalifikowanych do I linii leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Adcetris® przeprowadzono na tle kosztów schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna), stanowiącym aktualny standard leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, leczenia towarzyszącego, zdarzeń niepożądanych, radioterapii oraz monitorowania i opieki w programie lekowym. Nie analizowano innych kosztów ze względu na brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji brentuksymabu vedotin (Adcetris®) i leczenie całości populacji docelowej (100%) schematem ABVD oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Adcetris® w ramach programu lekowego B.77.

Poszczególne warianty różnią się szacowaną wielkością populacji docelowej. Koszty terapii brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 20 lutego 2023 roku, dane DGL z listopada 2022 roku oraz przetargi z 2022 roku. [REDACTED]

Wyniki

Liczebność docelowej populacji oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] Wprowadzenie refundacji brentuksymabu vedotin w I linii leczenia HL IV stopnia zaawansowania zwiększy szanse pacjentów na wczesne całkowite wyleczenie choroby, zmniejszając tym samym ryzyko jej nawrotu.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Analizę kosztów terapii lekiem Adcetris® (brentuksymab vedotin) przeprowadzono na tle kosztów terapii ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D).

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

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby.
Interwencja (I)	Brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D) zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli, z koniecznością profilaktyki neutropenii.
Komparator (C)	Schemat ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D)
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Adcetris® we wnioskowanym wskazaniu

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.5).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Adcetris® (brentuksymab vedotin) zarejestrowany jest:

- w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+:
 - po ASCT, lub
 - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
- w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL) skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL;
- w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórny chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

Chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina)

Nieleczony wcześniej chłoniak Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby

Liczebność populacji z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania przyjęto za oszacowaniem populacji docelowej [REDACTED]. Liczebność populacji docelowej oszacowano na poziomie [REDACTED]

Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak ziarniczny CD30+ oraz chłoniak CD30+ ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT

Liczebność populacji z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ oraz chłoniakiem CD30+ ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT przybliżono na podstawie liczebności populacji leczonej w ramach programu lekowego B.77 (Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)). W ramach programu B.77 brentuksymab vedotin wskazany jest w monoterapii chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina (po ASCT, lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach,

w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia) oraz po auto-HSCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby.

W ramach programu lekowego B.77 we wskazaniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina Adcetris® refundowany jest od maja 2016 roku. Od września 2020 roku rozszerzono wskazanie o pacjentów po auto-HSCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby).

Od maja 2016 roku do stycznia 2023 roku Adcetris® w ramach programu lekowego B.77 refundowany był również we wskazaniu nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+ (sALCL). Od stycznia 2023 roku wskazanie nawrotowego/opornego sALCL przesunięto z programu lekowego B.77 do B.66 (i rozszerzono o I linię leczenia pacjentów z sALCL).

Według danych ze statystyk NFZ dla leków w programach lekowych liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w programie B.77 w 2021 roku wyniosła 226 (Statystyki NFZ). Od 2017 do 2020 roku w programie B.77 (refundacja Adcetris® w programie lekowym B.77 we wskazaniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina oraz opornego lub nawrotowego sALCL) odnotowywano rocznie odpowiednio 155, 153, 139, 176 pacjentów. W BIA dla Adcetris® w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT (BIA Adcetris® 2019), liczbę populacji docelowej określono na poziomie 34 osób w 2020 roku i 50 osób rocznie w latach 2020-2022. Przyjęto zatem, iż liczba wskazywana przez statystyki NFZ dla leków w programach lekowych wskazuje rzeczywistą populację chorych leczonych w ramach programu B.77 tj. 226 pacjentów. Według danych z Uchwały Rady NFZ za 2021 liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.77 była zbliżona i wyniosła 225.

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL)

Program lekowy B.66 (Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)) składa się z dwóch części. W ramach części II. programu lekowego „Leczenie chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL)” brentuksymab vedotin wskazany jest w I linii leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) oraz w II i kolejnych liniach leczenia w monoterapii.

Od maja 2016 roku do stycznia 2023 roku Adcetris® we wskazaniu nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+ (sALCL) refundowany był w ramach programu lekowego B.77. Od stycznia 2023 roku wskazanie nawrotowego/opornego sALCL przesunięto z programu lekowego B.77 do B.66 i rozszerzono o I linię leczenia pacjentów z sALCL. Dane ze statystyk NFZ dla leków w programach lekowych w 2021 roku nie obejmują zatem pacjentów chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL), którzy nie byli wcześniej leczeni. Liczbę pacjentów z opornym/nawrotowym sALCL przyjęto na podstawie danych ze statystyk NFZ dla leków w programie lekowym B.77, łącznie z populacją opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaka Hodgkina ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT, tj. na poziomie 225-226 pacjentów.

Według danych zamieszczonych w AWA dla Adcetris® (AWA Adcetris® 2021) układowy ALCL stanowi około 3% chłoniaków nieziarnicznych u osób dorosłych i 10-20% chłoniaków u dzieci, a jego częstość występowania nie jest znana. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku (KRN 2020) odnotowano 2 737 zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (w tym chłoniaki nieziarnicze rozlane, chłoniaki nieziarnicze guzkowe i inne nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych). W związku z powyższym liczbę dorosłych chorych z układowym ALCL oszacowano na poziomie 82 pacjentów. W trakcie prac nad AWA dla Adcetris® (AWA Adcetris® 2021) uzyskano dane z bazy NFZ, według których liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki T) wyniosła 606 w 2020 roku, liczba leczonych za pomocą terapii skojarzonej CHOP (doksorubicyna, winkrystyna, bez substancji etopozyd) wyniosła 87, natomiast liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 leczonych za pomocą terapii skojarzonej CHOEP (doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd) wyniosła 29 pacjentów. Przyjąć zatem można, że odsetek pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C84.5 wcześniej nieleczonych wynosi 80,9%, również w odniesieniu do pacjentów z układowym ALCL. Liczbę pacjentów z układowym ALCL, którzy nie byli wcześniej leczeni przyjęto na poziomie 66.

Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+

Liczebność populacji ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ przybliżono na podstawie liczebności populacji leczonej w ramach programu lekowego B.66 (Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)). Program lekowy B.66 składa się z dwóch części. W ramach części I. programu lekowego „Leczenie chorych na pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe” brentuksymab vedotin wskazany jest w monoterapii chorych na ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania określonym jako IB lub powyżej, po wcześniejszym leczeniu systemowym oraz w monoterapii chorych na pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pcALCL).

Refundację preparatu Adcetris® w programie lekowym B.66 rozpoczęto we wrześniu 2020 roku we wskazaniu skórny chłoniak T-komórkowy (ziarniniak grzybiasty - MF lub pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek - pcALCL), a od 01.01.2023 roku rozszerzono wskazanie refundacyjne o pacjentów chorych na układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL) wcześniej nieleczonych oraz z nawrotowym lub opornym sALCL. Od maja 2016 roku do stycznia 2023 roku Adcetris® we wskazaniu nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+ (sALCL) refundowany był w ramach programu lekowego B.77. Od stycznia 2023 roku wskazanie nawrotowego/opornego sALCL przesunięto z programu lekowego B.77 do B.66 i rozszerzono o I linię leczenia pacjentów z sALCL.

Liczbę pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu lekowego B.66 we wskazaniu skórny chłoniak T-komórkowy, określono na podstawie danych statystyki NFZ dla leków w programach lekowych (Statystyki NFZ). Według danych z NFZ liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w programie lekowym B.66 w 2021 roku wyniosła 30. Liczba ta nie obejmuje pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL), ponieważ refundację w tym wskazaniu w ramach programu lekowego B.66 rozpoczęto w styczniu 2023 roku (wcześniej refundacja w leczeniu opornego/nawrotowego sALCL odbywała się w ramach programu B.77). Według danych z Uchwały Rady NFZ za 2021 liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.66 była zbliżona i wyniosła 28.

Całkowita populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Podsumowanie liczebności całkowitej populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Nieleczony wcześniej HL CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby	■	■
Nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+	225-226	Statystyki NFZ, BIA Adcetris® 2019 NFZ 2021 (Uchwała Nr 3/2022/IV) w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.) Program lekowy B.77
HL CD30+ ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT		
Nawrotowy lub oporny sALCL		
Nieleczony wcześniej sALCL	66	KRN 2020, AWA Adcetris® 2021
Skórny chłoniak T-komórkowym CD30+ po co najmniej 1 leczeniu systemowym	28-30	Statystyki NFZ NFZ 2021 (Uchwała Nr 3/2022/IV) w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.) Program lekowy B.66
RAZEM	■	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymab vedotin) brzmi:

- leczenie wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).

Proponowana kategoria dostępności produktu Adcetris® obejmuje dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina (B.77). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

- chłoniak Hodgkina,
- obecność antygenu CD30 w tkance chłoniaka,
- IV stadium zaawansowania,
- stopień sprawności wg skali ECOG 0-2.

Treść programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.6) zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku.

2.1.2.1 Chorzy z chłoniakiem Hodgkina

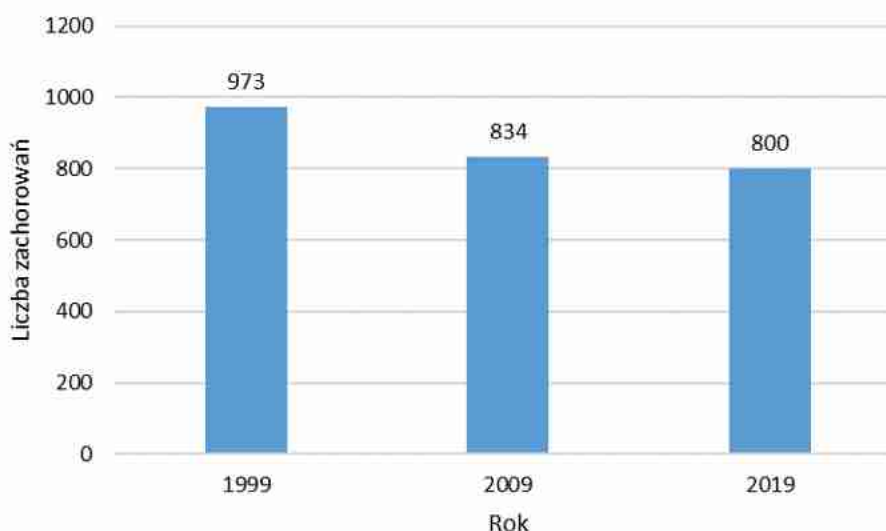
Najnowsze dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) opierające się o trwające niespełna 30 lat badanie *Global Burden of Disease* (GBD) prowadzone przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) Uniwersytetu Waszyngtońskiego w Seattle wskazały, że w 2019 roku zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce była na poziomie 800 pacjentów (Tab. 3). *Global Burden of Disease* to międzynarodowa inicjatywa zrzeszająca ekspertów, naukowców, decydentów i innych interesariuszy związanych z sektorem zdrowia, w ramach której powstają oszacowania obciążenia chorobowego populacji na świecie. Dane epidemiologiczne z MPZ obejmują analizy na podstawie GBD opracowywane przez IHME we współpracy z AOT-MiT, która pełni rolę partnera Instytutu i głównego koordynatora procesu adaptacji metodologii GBD w polskim systemie ochrony zdrowia oraz spełnia funkcję Centrum GBD współpracując w tym zakresie z PZH-NIZP oraz DAIS MZ (MPZ 2019).

Dane dotyczące zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce wg Map Potrzeb Zdrowotnych dostępne była dla 2019, 2009 i 1999 roku (MPZ 2019). W ciągu ostatnich 20 lat odnotowano 17,8-procentowy spadek zachorowań na HL. W odniesieniu do 2009 roku spadek liczby zachorowań był mniejszy i wyniósł 4,1% (Ryc. 1).

Tab. 3. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1999-2019 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Razem (po zaokr.)
1999	541,72	431,07	972,78	973
2009	411,29	422,40	833,69	834
2019	374,83	424,94	799,77	800

Ryc. 1. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1999-2019 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019).



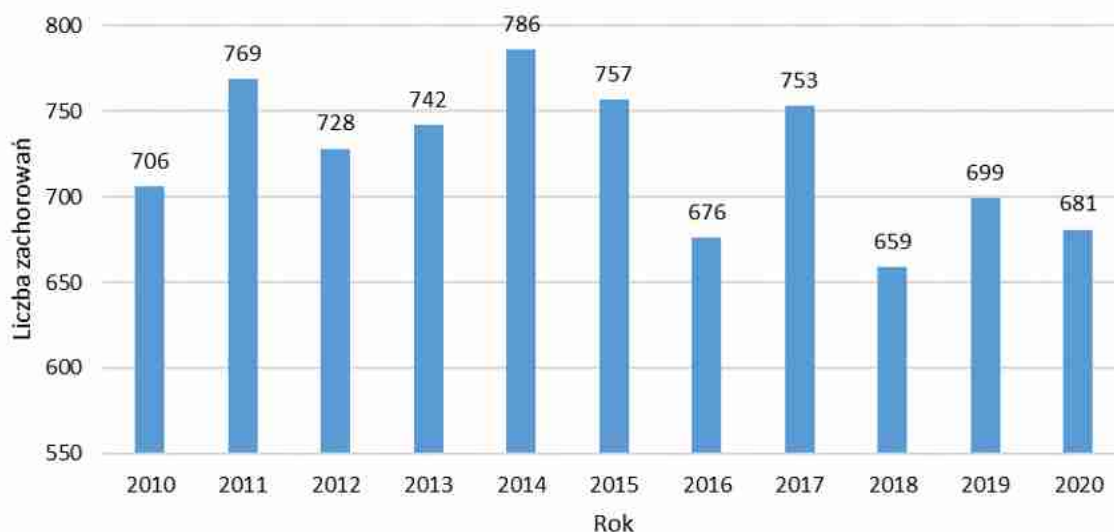
Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2020 roku w Polsce odnotowano 681 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina (KRN 2020). Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2010-2020 według danych KRN przedstawiono w Tab. 4. Zachorowalność na HL ma w przybliżeniu stały charakter. Liczba zachorowań na chłoniaka Hodgkina w latach 2010-2020 wahała się między 659 a 786 pacjentów rocznie, przy czym zmiany te nie miały stałego charakteru (Ryc. 2). Ponadto, 2020 rok jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na HL między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 2,6-procentowy (699 vs. 681 zachorowań) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się niedoszacowane, w odniesieniu do danych z Map Potrzeb Zdrowotnych oraz do danych Narodowego Funduszu Zdrowia (opisane niżej). Założono zatem, że dane z KRN obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań.

Tab. 4. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2010-2020 według danych KRN (KRN).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
2010	343	363	706
2011	374	395	769
2012	361	367	728
2013	369	373	742
2014	376	410	786
2015	377	380	757
2016	347	329	676
2017	366	387	753
2018	322	337	659
2019	365	334	699
2020	340	341	681
2020 z korektą 90%	378	379	757

* założono, że dane KRN są niedoszacowane i obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań

Ryc. 2. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2010-2020 według danych KRN (nieskorygowanych; KRN).

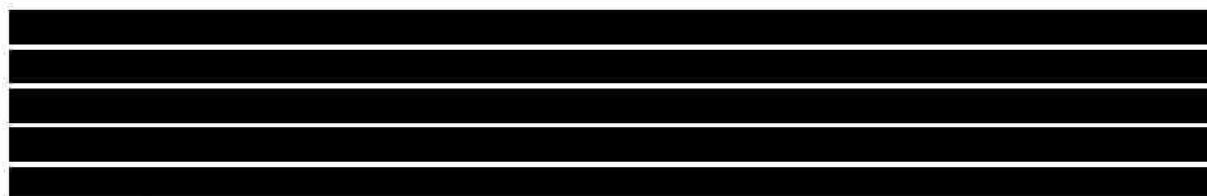


W publikacji Śliwczyńskiego i in. przedstawiono analizę danych Narodowego Funduszu Zdrowia z zakresie zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2004-2010. Analizie poddano dane dotyczące udzielania świadczeń leczniczych chorym na chłoniaka Hodgkina (C81) przesłane do NFZ dla wybranych – najbardziej istotnych rodzajów świadczeń. Szacowaną zachorowalność rozumiano jako liczbę osób, dla których sprawozdano świadczenie z powodu chłoniaka Hodgkina, uwzględniając jeden z kodów ICD-10 przypisany chłoniakowi Hodgkina (C81). Liczba ta została następnie pomniejszona o liczbę osób, którym z tego powodu udzielano świadczeń w poprzedzających 2-3 latach. Wyniki analizy liczby nowych pacjentów na podstawie indywidualnych numerów PESEL (dla pacjentów, którym po raz pierwszy udzielono świadczeń lub którzy mieli przerwę w leczeniu co najmniej 2-3 letnią) wykazały zachorowalność w latach 2006-2010 na średnim poziomie 1340 osób (Śliwczyński 2012). Ze względu na możliwość przeszacowania o pacjentów z późnym nawrotem liczbę zachorowalności skorygowano o przyjęte 6%. Przyjęcie powyższego założenia doprowadziło do uzyskania rocznej liczby zachorowań na HL na poziomie 1260 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Wynik szacowania liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina w populacji pacjentów w wieku ≥ 18 lat na podstawie danych z NFZ i KRN (Śliwczyński 2012).

Populacja	Cała populacja
Razem	1340
Z korektą 6%*	1260

* przyjęto, że dane są przeszacowane, stąd wynik skorygowano o założone 6%



[Redacted text block]

2.1.2.2 Chorzy z chłoniakiem Hodgkina CD30+

[Redacted text block]

2.1.2.3 Chorzy w IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.2.4 Chorzy stosujący schemat ABVD

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.2.5 Chorzy ze stopniem sprawności wg skali ECOG 0-2

[Redacted text block]

2.1.2.6 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W Tab. 8 podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy), natomiast w Tab. 9 podsumowano ostateczną wielkość

populacji docelowej w zależności od przyjętego scenariusza (podstawowy, minimalny, maksymalny).

Tab. 8. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba nowych chorych z chłoniakiem Hodgkina w Polsce	■	■	■
2.	Odsetek pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+	■		■
	Liczba pacjentów	■	■	■
3.	Odsetek pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania	■		■
	Liczba pacjentów	■	■	■
4.	Odsetek pacjentów stosujących schemat ABVD	■		■
	Liczba pacjentów	■	■	■
5.	Odsetek pacjentów ze sprawnością w stopniu 0-2 w skali ECOG	■		■
	Liczba pacjentów	■	■	■

Tab. 9. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Podstawowy	■	■	■ Tab. 8
Minimalny	■	■	■ Tab. 11
Maksymalny	■	■	■

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wnioskowana technologia (brentuksymab vedotin - Adcetris®) jest refundowana w ramach dwóch programów lekowych:

- B.77 od 01.05. 2016 roku we wskazaniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina, a od 01.09.2020 roku rozszerzono wskazanie refundacyjne o pacjentów po auto-HSCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby; od 01.05.2016 roku do 01.01.2023 roku Adcetris® refundowany był również we wskazaniu nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+ (sALCL), od 01.01.2023 roku wskazanie nawrotowego/opornego sALCL

przesunięto z programu lekowego B.77 do B.66 (i rozszerzono o I linię leczenia pacjentów z sALCL);

B.66 od 01.09.2020 roku we wskazaniu skórny chłoniak T-komórkowy (ziarniniak grzybiasty - MF lub pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek - pcALCL), a od 01.01.2023 roku przeniesiono wskazanie nawrotowego/opornego sALCL z programu lekowego B.77 do B.66 i rozszerzono o pacjentów chorych na układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL) wcześniej nieleczonych. Wnioskowana technologia w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania nie jest obecnie stosowana w Polsce (liczebność populacji = 0 pacjentów).

W oparciu o powyższe źródła można szacować, że wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w Polsce u 335-338 pacjentów.

Tab. 10. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Nieleczony wcześniej HL CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby	0	Dane wnioskodawcy
Nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+	225-226	Lek refundowany od 01.05. 2016 roku w ramach programu lekowego B.77. Według Statystyk NFZ za 2021 rok liczba chorych leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.77 wyniosła 226. Według danych z Uchwały Rady NFZ za 2021 liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.77 wyniosła 225.
HL CD30+ ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT		Lek refundowany od 01.09.2020 roku w ramach programu lekowego B.77. Według Statystyk NFZ za 2021 rok liczba chorych leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.77 wyniosła 226. Według danych z Uchwały Rady NFZ za 2021 liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.77 wyniosła 225.
Nawrotowy lub oporny sALCL		Lek refundowany od 01.05. 2016 roku w ramach programu lekowego B.77. Od 01.01. 2023 roku wskazanie nawrotowego/opornego sALCL przesunięto z programu lekowego B.77 do B.66 (i rozszerzono o I linię leczenia pacjentów z sALCL). Według Statystyk NFZ za 2021 rok liczba chorych leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.77 wyniosła 226. Według danych z Uchwały Rady NFZ za 2021 liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w

		ramach programu B.77 wyniosła 225.
Nieleczony wcześniej sALCL	66	Lek refundowany od 01.01.2023 roku, KRN 2020, AWA Adcetris® 2021
Skórny chłoniak T-komórkowym CD30+ (skórnego chłoniaka T-komórkowego (ziarniniak grzybiasty - MF lub pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek - pcALCL) po co najmniej 1 leczeniu systemowym	28-30	Lek refundowany od 01.09.2020 roku w ramach programu lekowego B.66. Według Statystyk NFZ za 2021 rok liczba chorych leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.66 wynosiła 30. Według danych z Uchwały Rady NFZ za 2021 liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® w ramach programu B.66 wyniosła 28.
RAZEM	319-322	

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

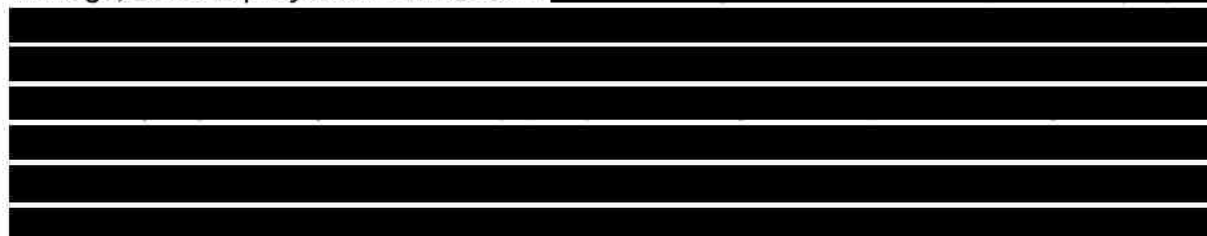
Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono na podstawie:

- oszacowanej liczebności populacji docelowej
- oszacowanej dynamiki osiągnięcia populacji docelowej w programie lekowym.

Oszacowanie populacji docelowej zamieszczono w podrozdziale 2.1.2.

W scenariuszu minimalnym i maksymalnym testowano różne wartości odsetków zawężających populację związanych z kryteriami kwalifikacji zawartymi w projekcie programu lekowego. Do parametrów, na podstawie których docelowa liczba pacjentów ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należały: odsetek pacjentów z HL CD30+ oraz odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania. W przypadku pozostałych parametrów stanowiących kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie odnaleziono równie wiarygodnych źródeł danych odnoszących się ściśle do kryteriów włączenia zawartych w programie w odniesieniu do scenariusza podstawowego (szczegółowy opis w podrozdziale 2.1.2.).

W scenariuszu minimalnym analizy założono mniejszy, w porównaniu do wariantu podstawowego, odsetek pacjentów z HL CD30+. [REDACTED]



W scenariuszu maksymalnym analizy założono większy, w porównaniu do wariantu podstawowego, odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby. [REDACTED]

Podsumowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym analizy przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy.

Wskazanie	Wariant analizy			
	podstawowy	minimalny	maksymalny	źródło
Liczba nowych chorych z chłoniakiem Hodgkina w Polsce	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów stosujących schemat ABVD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów ze sprawnością w stopniu 0-2 w skali ECOG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

RAZEM				

Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r preparat leczniczy Adcetris® refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych:

- B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)”:
 - W ramach części I. programu lekowego (leczenie chorych na pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe) w monoterapii chorych na ziarniaka grzybiastego oraz w monoterapii chorych na pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pcALCL), oraz
 - W ramach części II. programu lekowego (leczenie chorych na układowego chłoniaka anaplastyczny z dużych komórek (sALCL)) w I linii leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) oraz w II i kolejnych liniach leczenia w monoterapii;
- B.77 „Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81)” w monoterapii chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina.

Udział brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w ramach programu lekowego B.77 oszacowano w oparciu o:

- przegląd tzw. „benchmarków” (punktów odniesienia) dla brentuksymabu vedotin, który refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych: B.66 i B.77.

W ramach programu lekowego B.77 Adcetris® refundowany jest od maja 2016 roku. Liczby pacjentów leczonych miesięcznie preparatem Adcetris® w ramach programu lekowego B.77 określono na podstawie danych statystyki NFZ dla leków w programach lekowych (Statystyki NFZ). Dane z NFZ dla liczby pacjentów leczonych miesięcznie w programie lekowym B.77 dostępne są od stycznia 2017 roku. W związku z brakiem danych w statystykach NFZ dla 2016 roku przyjęto skumulowaną liczbę pacjentów (bez podziału na pacjentów leczonych miesięcznie) na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ. Według danych z Uchwał Rady NFZ liczba leczonych w ramach programu lekowego B.77 w 2016 roku wyniosła 70 (NFZ 2016). Dynamikę zmiany liczby pacjentów leczonych miesięcznie w ramach PL B.77 (z wyjątkiem 2016 roku, dla którego liczba pacjentów przedstawiona została w sposób skumulowany) przedstawiono na Ryc. 3.

Analiza dynamiki osiągania populacji docelowej w programie lekowym B.77 nie wskazała liniowego wzrostu liczby pacjentów w początkowych latach refundacji preparatu Adcetris® tj. w ciągu pierwszych czterech lat. W ciągu pierwszych 4 lat od refundacji preparatu Adcetris® w programie lekowym B.77 tj. od 2016 roku do września 2020 roku liczba pacjentów wahała się od 40 do 70 pacjentów, przy czym odnotowywano zarówno spadek jak i wzrost liczby pacjentów leczonych miesięcznie. Osiągnięcie maksymalnej liczby pacjentów tj. 70 w omawianym okresie obserwacji zajęło 16 miesięcy, jednak ze względu na wahania liczby pacjentów i brak wyraźnego jednego piku odnoszącego się do maksymalnej liczby pacjentów odstąpiono od uwzględnienia okresu refundacji leku do września 2020 roku. W wyniku zmian

w programie lekowym wprowadzonych od września 2020 roku, polegających na rozszerzeniu wskazania refundacyjnego o chorych po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby (poprzednie wersje dotyczyły wyłącznie pacjentów z opornym i nawrotowym HL), odnotowywano wzrost liczby pacjentów do września 2021 roku i osiągnięto wówczas maksymalną liczbę pacjentów wynoszącą 112. Po wrześniu 2021 roku można przyjąć, że liczba pacjentów była w uśrednieniu stała. Z analizy tej wynika więc, że czas do osiągnięcia maksymalnej liczby pacjentów w ramach programu lekowego B.77 wyniósł 13 miesięcy tj. tyle czasu było potrzebne na osiągnięcie docelowej liczby pacjentów leczonych miesięcznie.

Refundację preparatu Adcetris® w programie lekowym B.66 rozpoczęto we wrześniu 2020 roku. Liczby pacjentów leczonych miesięcznie preparatem Adcetris® w ramach programu lekowego B.66, podobnie jak dla programu lekowego B.77, określono na podstawie danych statystyki NFZ dla leków w programach lekowych (Statystyki NFZ). Dane z NFZ dla liczby pacjentów leczonych miesięcznie w programie lekowym B.66 przedstawiono na Ryc. 4 .

Analiza dynamiki osiągania populacji docelowej w programie lekowym B.66, wskazała na osiągnięcie maksymalnej liczby pacjentów w lipcu 2021 roku (tj. po 11 miesiącach od refundacji). W związku z czym przyjęto, iż czas potrzebny na osiągnięcie docelowej liczby pacjentów w programie lekowym B.66 jest równy 11 miesięcy. Po tym okresie można przyjąć, że liczba pacjentów była w uśrednieniu stała.

Biorąc pod uwagę czas potrzebny na osiągnięcie maksymalnej liczby pacjentów w obu programach lekowych tj. B.77 i B.66, w ramach których Adcetris® jest obecnie refundowany (od września 2020 roku odpowiednio 13 i 11 miesięcy) przyjęto, iż średni czas na osiągnięcie docelowej liczby pacjentów leczonych preparatem Adcetris® po wprowadzeniu go do refundacji wynosi 12 miesięcy. Innymi słowy, średnio po roku osiągniata jest docelowa liczba pacjentów leczonych preparatem Adcetris® miesięcznie.

Ryc. 3. Liczba pacjentów leczona preparatem Adcetris® w ramach programu lekowego B.77 (miesięcznie) (Statystyki NFZ, NFZ 2016).



Ryc. 4. Liczba pacjentów leczona preparatem Adcetris® w ramach programu lekowego B.66 (miesięcznie) (Statystyki NFZ).



Szacowanie dynamiki osiągnięcia populacji docelowej w kolejnych 2 latach trwania proponowanego programu lekowego oparto o następujące założenia:

- założono, że w ciągu 12 miesięcy zostanie osiągnięta maksymalna liczba pacjentów leczonych miesięcznie,
- założono liniowy wzrost liczby pacjentów w programie lekowym od 1. do 12. miesiąca trwania programu.

Przyjęcie powyższego założenia dotyczącego dynamiki osiągnięcia populacji docelowej w proponowanym programie lekowym wiąże się z tym, iż w drugim roku od wprowadzenia preparatu Adcetris® do refundacji w I linii leczenia HL liczba pacjentów w analizie podstawowej będzie wynosiła [REDACTED]

Przyjęcie założenia, iż w 12. miesiącu osiągnięta zostanie maksymalna liczba pacjentów leczonych miesięcznie oraz w pierwszych 12 miesiącach następuje liniowy wzrost liczby pacjentów miesięcznie (zgodnie z danymi NFZ dla liczby pacjentów leczonych miesięcznie w ramach istniejących programów lekowych w ramach których Adcetris® jest refundowany), oznacza, że miesięczny wzrost liczby pacjentów w programie lekowym w 1. roku musi wynosić [REDACTED]

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń dotyczących dynamiki osiągnięcia populacji docelowej w proponowanym programie lekowym pozwala oszacować populację docelową na [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku trwania programu lekowego (Tab. 12). Dynamikę osiągnięcia populacji docelowej w poszczególnych wariantach analizy (podstawowy, minimalny, maksymalny) przedstawiano na Ryc. 5.

Tab. 12. Dynamika osiągnięcia populacji docelowej w programie lekowym w ciągu roku (oszacowania własne na podstawie przyjętych założeń).

Parametr	I rok	II rok
Dynamika (%)	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 5. Dynamika osiągania populacji docelowej leczonej miesięcznie w programie lekowym w poszczególnych wariantach analizy (oszacowania własne na podstawie przyjętych założeń).



Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, uwzględniające wielkość populacji docelowej oraz szacowaną dynamikę osiągania populacji docelowej leczonej brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w I linii chłoniaka Hodgkina w ramach programu lekowego B.77 podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 13. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji	
	I rok	II rok
Najbardziej prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.2-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Oдноśnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■

Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	319-322		Rozdział 2.1.3, Tab. 10
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	■ Tab. 13
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	■ Tab. 13
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	■

2.2 Perspektywa analizy

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Adcetris® w ramach programu lekowego B.77. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i wynikającą z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę NFZ.

Mając na względzie powyższe okoliczności w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej, a także relatywnie krótkiego czasu terapii (6 miesięcy). Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2024-2026.

2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, tj.:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia towarzyszącego,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty radioterapii,
- koszty monitorowania i opieki w programie lekowym.

Wniosek refundacyjny dotyczy leczenia skojarzonego brentuksymabu vedotin ze schematem AVD (doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna). Komparator stanowi schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna).

2.4.1 Koszty leków

2.4.1.1 Koszt Adcetris®

Lek Adcetris® znajduje się na liście leków refundowanych i jest dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach dwóch programów lekowych: B.77 i B.66 (Obwieszczenie MZ 2023).

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®, A) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w trybie refundacji leku w ramach istniejącego programu lekowego B.77.: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Treść proponowanego fragmentu programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę obejmuje opakowanie preparatu Adcetris®:

- 1 fiolka, 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania we wskazaniu wcześniej nieleczzonego chłoniaka ziarniczego brentuksymab vedotin stosuje się w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) (AVD)), gdzie zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli. W modelu założono intensywność dawki z badania ECHELON-1 wynoszącą 94,5%, obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej w subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby. Średnią masę ciała w subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby, przyjęto za badaniem ECHELON-1 na poziomie 73,53 kg.

Leczenie odbywało się do momentu progresji choroby lub maksymalnie przez 6 cykli leczenia. Średnią liczbę cykli leczenia pozyskano z wyników badania ECHELON-1. Dla brentuksymabu vedotin wynosiła ona 5,5 cykli.

2.4.1.2 Koszty schematu AVD

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) stosowanego w leczeniu skojarzonym ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D). Koszty NFZ za mg poszczególnych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 16.

Doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę podaje się dożylnie w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Liczba cykli zależy od tolerancji chemioterapii, ale przede wszystkim od stadium choroby. W IV stadium zaawansowania HL schemat jest zwykle stosowany w 6-8 cyklach (PTOK 2020). Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 oraz dawkowaniem w badaniu ECHELON-1 doksorubicynę stosuje się w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała, winblastynę 6 mg/m², a dakarbazynę 375 mg/m². Wartość średniej powierzchni ciała w subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby, przyjęto za badaniem ECHELON-1 na poziomie 1,86 m².

Doksorubicyna i dakarbazyna są obecnie refundowane w leczeniu chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81) w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ winblastyna nie jest objęta refundacją (Obwieszczenie MZ). Średni koszt za mg doksorubicyny uzyskano z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych (DGL 2022a, listopad 2022). Koszt za mg dakarbazyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionego przetargu. Koszt ten był równy kosztowi za mg oszacowanemu wg Obwieszczenia MZ (Przetargi, Obwieszczenie MZ). Średni koszt za mg winblastyny oszacowano na podstawie wyników odnalezionych przetargów (Przetargi).

W analizie uwzględniono średnią intensywność dawki z badania ECHELON-1 wynoszącą 99,4%, 97,2% oraz 99,2% odpowiednio dla doksorubicyny, winblastyny i dakarbazyny. Na podstawie wyników badania ECHELON-1 założono również średnią liczbę cykli, odpowiednio: 5,7, 5,6, 5,7, przy czym średnią liczbę cykli dla AVD przyjęto jako 5,7 (maksymalna średnia liczba cykli dla poszczególnych składowych AVD).

Tab. 16. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu A+AVD.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Liczba podań w cyklu	Średnia intensywność dawki [%]	Średnia liczba cykli	Koszt NFZ za opak./mg [zł]	Źródło
Schemat A+AVD							
brentuksymab vedotin	1,2 mg/kg	Dożylnie	2	94,5%	5,5	■	■
doksorubicyna	25 mg/m ²	Dożylnie	2	99,4%	5,7	0,62 zł	DGL 2022a
winblastyna	6 mg/m ²	Dożylnie	2	97,2%	5,6	13,50 zł	Przetargi
dakarbazyna	375 mg/m ²	Dożylnie	2	99,2%	5,7	0,16 zł	Obwieszczenie MZ

2.4.1.3 Koszty komparatora

Komparatorem dla A+AVD jest schemat chemioterapii ABVD, tj. doksorubicyna (A), bleomycyna (B), winblastyna (V) i dakarbazyna (D). Koszty NFZ za mg poszczególnych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 17.

Bleomycynę, podobnie jak doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę, podaje się dożylnie w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 oraz dawkowaniem w badaniu ECHELON-1 doksorubicynę stosuje się w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała, bleomycyna 10 jedn./m², winblastynę 6 mg/m², a dakarbazynę 375 mg/m². Wartość średniej powierzchni ciała w subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby, przyjęto za badaniem ECHELON-1 na poziomie 1,86 m².

Koszt za mg bleomycyny oszacowano na podstawie przetargu (Przetargi). Podobnie jak w przypadku dakarbazyny koszt ten był równy kosztowi oszacowanemu na podstawie Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ).

W analizie uwzględniono średnią intensywność dawki z badania ECHELON-1 dla schematu ABVD wynoszącą 100%, 94,1%, 96,7% oraz 99,1% odpowiednio dla doksorubicyny, bleomycyna, winblastyny i dakarbazyny. Na podstawie wyników badania ECHELON-1 założono również średnią liczbę cykli, odpowiednio: 5,8, 5,5, 5,7, 5,8, przy czym średnią liczbę cykli dla ABVD przyjęto jako 5,8 (maksymalna średnia liczba cykli dla poszczególnych składowych ABVD).

Tab. 17. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu ABVD.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Liczba podań w cyklu	Średnia intensywność dawki [%]	Średnia liczba cykli	Koszt NFZ za opak./mg [zł]	Źródło
Schemat ABVD							
doksorubicyna	25 mg/m ²	Dożylnie	2	100%	5,7	0,62 zł	DGL 2022a
bleomycyna	10 jedn./m ²	Dożylnie	2	94,1%	5,4	19,06 zł	Obwieszczenie MZ
winblastyna	6 mg/m ²	Dożylnie	2	96,7%	5,7	13,50 zł	Przetargi
dakarbazyna	375 mg/m ²	Dożylnie	2	99,1%	5,7	0,16 zł	Obwieszczenie MZ

2.4.2 Koszty podania leków

2.4.2.1 Koszty podania A+AVD

Podanie leku Adcetris® wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii (AVD) będzie odbywać się w 1. i 15. dniu cyklu leczenia i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 18.

Tab. 18. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 160/2022/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

2.4.2.2 Koszty podania ABVD

Z uwagi na fakt, że winblastyna nie znajduje się na liście leków refundowanych (Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, Zarządzenie nr 19/2023/DGL ujedn.), jako koszt podania schematu chemioterapii ABVD zdecydowano się uwzględnić świadczenie: „Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 19.

Tab. 19. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 19/2023/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686,00

2.4.2.3 Podsumowanie

Całkowite koszty podania leku wynikają z modelu ekonomicznego, przy założeniu 1-letniego horyzontu czasowego oraz założeniu braku dyskontowania. Całkowite koszty podania leku na 1 pacjenta przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Koszty podania leków w programie lekowym (AE 2023).

Schemat leczenia	Koszty podania leków [zł]
A+AVD	5 548,61
ABVD	7 957,60

2.4.3 Koszty leczenia towarzyszącego

W ramach kosztów leczenia towarzyszącego uwzględniono koszty związane z chemioterapią.

2.4.3.1 Leczenie przeciwwymiotne

Zastosowane w ramach schematów chemioterapii AVD i ABVD substancje czynne takie jak doksorubicyna i dakarbazyna wiążą się z wysokim ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów (Kawecki 2018). Wobec powyższego zaimplementowano zastosowanie substancji czynnych stosowanych w ramach zapobiegania oraz zmniejszenia nasilenia objawów związanych z występowaniem nudności i wymiotów (Kawecki 2018, NCCN 2018a). Dawkowanie oraz koszt leczenia przeciwwymiotnego opisano w Tab. 21. Koszty za mg oszacowano na podstawie danych DGL (DGL 2022b).

Tab. 21. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2022b).

Leki	Dawkowanie (dzień 1)	Dawkowanie (dzień 2-4)	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt za mg z p. wspólnej [zł]
Deksametazon	12 mg	8 mg	0,62 zł	0,92 zł
Ondansetron	24 mg	-	0,45 zł	0,54 zł
Aprepitant	125 mg	80 mg	0,27 zł	0,28 zł

2.4.3.2 Leczenie czynnikami wzrostu

Zgodnie z ChPL Adcetris® u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarnicznym, u których stosowane jest leczenie skojarzone, zalecana jest główna profilaktyka ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) stosowana od podania pierwszej dawki.

W badaniu ECHELON-1 pacjenci stosowali filgrastym w dawce 5 µg/kg (0,5 mln j./kg) przez 28 dni cyklu lub pegfilgrastym w dawce 6 mg podanej jednorazowo na cykl. Koszty leczenia czynnikami wzrostu oszacowano w Tab. 22 na podstawie danych DGL (DGL 2022a).

Tab. 22. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2022a).

Leki	Dawkowanie	Średnia masa ciała	Koszt za 1 mln j.m./Koszt za mg [zł]	Koszt całkowity/cykl [zł]
Filgrastym	5 µg/kg przez 28 dni cyklu	73,5 kg	1,07	1 098,83 zł
Pegfilgrastym	6 mg podane jednorazowo na cykl		34,62	207,71 zł

2.4.3.3 Leczenie przeciwnieinfekcyjne

W badaniu ECHELON-1 pacjenci stosowali aciclovir i levofloxacin, jednak w Polsce tylko aciclovir znajduje się na liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ). Biorąc to pod uwagę oszacowano koszt leczenia przeciwnieinfekcyjnego jako koszt zastosowania acicloviru. Dawkowanie przyjęto na podstawie wytycznych NCCN 2018b oraz publikacji Potemski 2020. Koszt leczenia przeciwnieinfekcyjnego oszacowano na podstawie danych DGL (Tab. 23, DGL 2022b).

Tab. 23. Koszt leczenia przeciwnieinfekcyjnego (DGL 2022b).

Leki	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt za mg z p. wspólnej	Koszt całkowity/cykl [zł]
Aciclovir	400 mg przez 7 dni	0,001 zł	0,002 zł	2,91 zł

2.4.3.4 Leczenie przeciwbólowe

Koszty leczenia przeciwbólowego zaimplementowano uwzględniając koszty zastosowania tramadolu oraz oksykodonu. Koszt za mg obu leków oszacowano na podstawie danych DGL (DGL 2022b). Dawkowanie przyjęto na podstawie wytycznych NCCN 2018c.

Tab. 24. Koszt leczenia przeciwbólowego (DGL 2022b).

Leki	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt za mg z p. wspólnej	Koszt całkowity/cykl [zł]
Tramadol	100 mg przez 7 dni	0,005 zł	0,008 zł	3,70 zł
Oksykodon	20 mg przez 7 dni	0,061 zł	0,067 zł	8,51 zł

2.4.3.5 Podsumowanie

Całkowite koszty leczenia towarzyszącego, uwzględniające leczenie przeciwwymiotne, czynnikami wzrostu, przeciwinfekcyjne i przeciwbólowe, wynikają z modelu ekonomicznego, przy założeniu 1-rocznego horyzontu czasowego oraz założeniu braku dyskontowania. Całkowite koszty leczenia towarzyszącego na 1 pacjenta przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Koszty leczenia towarzyszącego (AE 2023).

Schemat leczenia	Koszty leczenia towarzyszącego [zł]
A+AVD	4 833,51
ABVD	3 738,00

2.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii z lekiem Adcetris® oraz terapii ABVD. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w poszczególnych ramionach terapii. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2020), które przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 26).

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest wynikiem oszacowań analizy ekonomicznej, przy założeniu 1-rocznego horyzontu czasowego oraz braku dyskontowania. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na 1 pacjenta (koszt jednorazowy) przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 26. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,73
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,73
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,73
Zmniejszona liczba neutrofilii	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0
Neuropatia obwodowa	Grupa A31: Choroby nerwów obwodowych	1 682,29

Tab. 27. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (AE 2023).

Schemat leczenia	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]
A+AVD	1 180,39
ABVD	671,78

2.4.5 Koszty radioterapii

Wytyczne kliniczne zalecają oprócz chemioterapii także zastosowanie radioterapii. W badaniu ECHELON-1 u pacjentów, u których nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie pod koniec pierwszej linii leczenia, zastosowano radioterapię. Przyjęto, że pacjenci otrzymują 20 frakcji radioterapii w dawce całkowitej 30 Gy. Według badania Collins 2018 w realnej praktyce klinicznej 15% pacjentów będzie miało zastosowaną radioterapię (Collins 2018). Koszt radioterapii oszacowano w Tab. 28.

Całkowity koszt radioterapii jest wynikiem oszacowań analizy ekonomicznej, przy założeniu 1-letniego horyzontu czasowego oraz braku dyskontowania. Całkowity koszt radioterapii na 1 pacjenta (koszt jednorazowy) przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 28. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)		
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii prototypowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352,00
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia		
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00
Średni koszt teleradioterapii radykalnej		9 531,00
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)		16 571,00

Tab. 29. Koszt radioterapii (AE 2023).

Schemat leczenia	Koszty radioterapii [zł]
------------------	--------------------------

A+AVD	2 552,64
ABVD	2 552,64

2.4.6 Koszty monitorowania i opieki w programie lekowym

2.4.6.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

Założono, że koszty monitorowania chorych w programie lekowym będą równe obecnym kosztom diagnostyki i monitorowania w PL B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Koszty te opisano w Tab. 30.

Tab. 30. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Adcetris® (Zarządzenie nr 160/2022/DGL ujedn.)

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	3 302,67

2.4.6.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią ABVD

Monitorowanie leczenia chemioterapią ABVD odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 31). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Ponieważ monitorowanie w PL odbywa się co miesiąc w trakcie trwania leczenia założono taką samą częstotliwość monitorowania w ramach leczenia chemioterapią ABVD.

Tab. 31. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie nr 19/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

2.4.6.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia

Zgodnie z opisem w wytycznych klinicznych PTOK 2020 założono, że wizyty kontrolne obejmujące wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, OB oraz badanie biochemiczne będą odbywać się co 3 miesiące przez pierwsze pół roku od zakończenia leczenia, następnie co 6 miesięcy do 4. roku, a później raz w roku (Tab. 34). Koszt obejmujący wizyty kontrolne oszacowano jako koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 32).

Tab. 32. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

Poza wizytami kontrolnymi pacjent zostaje poddany również badaniu obrazowemu. Według wytycznych PTOK 2020 badanie obrazowe powinny być wykonywane tylko w przypadku wystąpienia objawów klinicznych sugerujących wznowę. Przyjęto zatem założenie, że przez pierwsze pół roku po zakończeniu leczenia pacjent będzie miał raz wykonaną tomografię komputerową (TK), ponieważ jedna została wykonana, zgodnie z zapisem PL, na zakończenie leczenia. Następnie założono, że w okresie do 4. roku chory będzie miał wykonaną TK raz na dwa lata, a później już nie (Tab. 34). Średni koszt tomografii komputerowej oszacowano w Tab. 33.

Tab. 33. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00
Średni koszt [zł]		386,67

Tab. 34. Charakterystyka częstości monitorowania choroby w stanie przed progresją.

Parametr	Częstość/rok			
	0-0,5 roku	0,5-1 rok	1-4 lata	≥4 lata
Diagnostyka i monitorowanie w PL (A+AVD)	2*	-	-	-
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (ABVD)	12**	-	-	-
Porada specjalistyczna	-	4	2	1
TK	-	1	0,5	0

*Uwzględniono ryczałt roczny za diagnostykę; **Założono częstość monitorowania raz w miesiącu jak w zapisie PL

2.4.6.4 Podsumowanie

Całkowite koszty monitorowania i opieki w programie lekowym, uwzględniające diagnostykę i monitorowanie w programie lekowym, ocenę skuteczności leczenia chemioterapią ABVD i monitorowanie po zakończeniu leczenia, wynikają z modelu ekonomicznego, przy założeniu 1-rocznego horyzontu czasowego oraz założeniu braku dyskontowania. Całkowite koszty monitorowania i opieki w programie lekowym przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Koszty monitorowania i opieki w programie lekowym (AE 2023).

Schemat leczenia	Koszty monitorowania i opieki [zł]	
	I rok	
A+AVD		3 551,40
ABVD		1 905,21

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu podstawowym osoby z populacji docelowej są leczone schematem chemioterapii ABVD, co wiąże się z generowaniem kosztów schematu ABVD, podania leku, leczenia towarzyszącego, leczenia zdarzeń niepożądanych, radioterapii oraz monitorowania i opieki w programie lekowym.

2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci populacji docelowej (trzy warianty liczebności populacji docelowej - podstawowy, minimalny oraz maksymalny) będą stopniowo włączani do programu lekowego.

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji wynikającą z przyjętych różnych odsetków pacjentów z ekspresją CD30 oraz w IV stadium zaawansowania choroby. Szczegóły zamieszczono w Tab. 36.

Tab. 36. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Odsetek pacjentów z CD30+	■	■	■	■
Odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania HL	■	■	■	■

Wyznaczono rozpowszechnienie brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w ramach programu lekowego B.77 - oddzielnie dla I i II roku analizy ■. Wszystkie dalsze obliczenia zostały przeprowadzone dla populacji docelowej po nałożeniu rozpowszechnienia brentuksymabu vedotin.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano koszty preparatu Adcetris® w zaokrągleniu do pełnych fiolek. Według obliczeń wykonanych w niniejszej analizie jedno podanie leku Adcetris® dla 1 pacjenta to 83 mg. Jedna fiołka leku Adcetris® to 50 mg brentuksymabu vedotin. W analizie wrażliwości założono, że na jedno podanie leku zużywane są dwie fiołki preparatu Adcetris®.

Tab. 37. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Koszty preparatu Adcetris® za jedno podanie	Koszt jednego podania preparatu Adcetris® obliczono za mg - jedno podanie to 83 mg	Koszt podania preparatu Adcetris® obliczono za zużyte fiołki (1 fiołka to 50 mg) - na jedno podanie leku zużywane są 2 fiołki	Konserwatywne założenie o użyciu fiołki leku wyłącznie dla jednego pacjenta

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

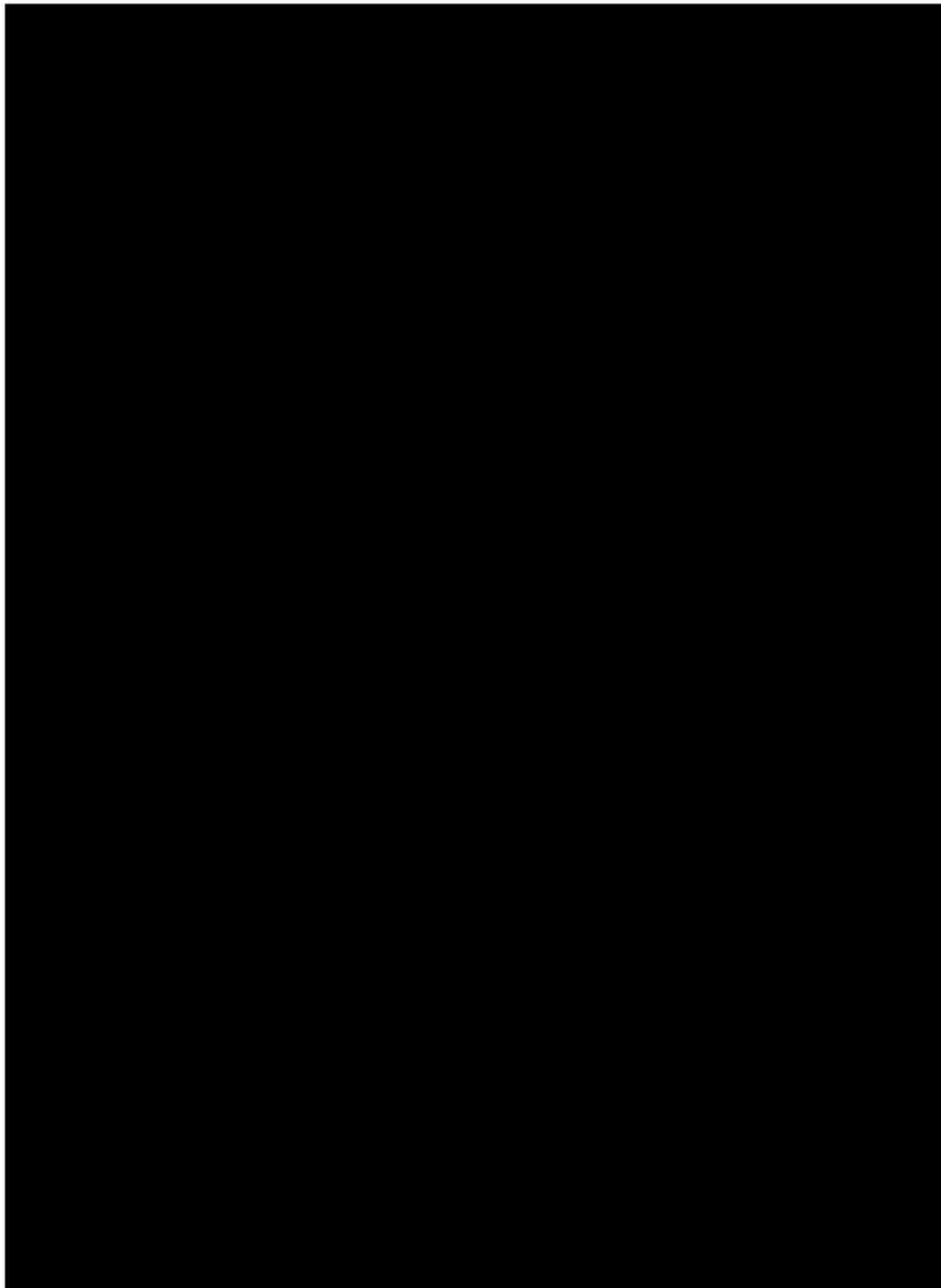
Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są zbliżone z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 3.2).

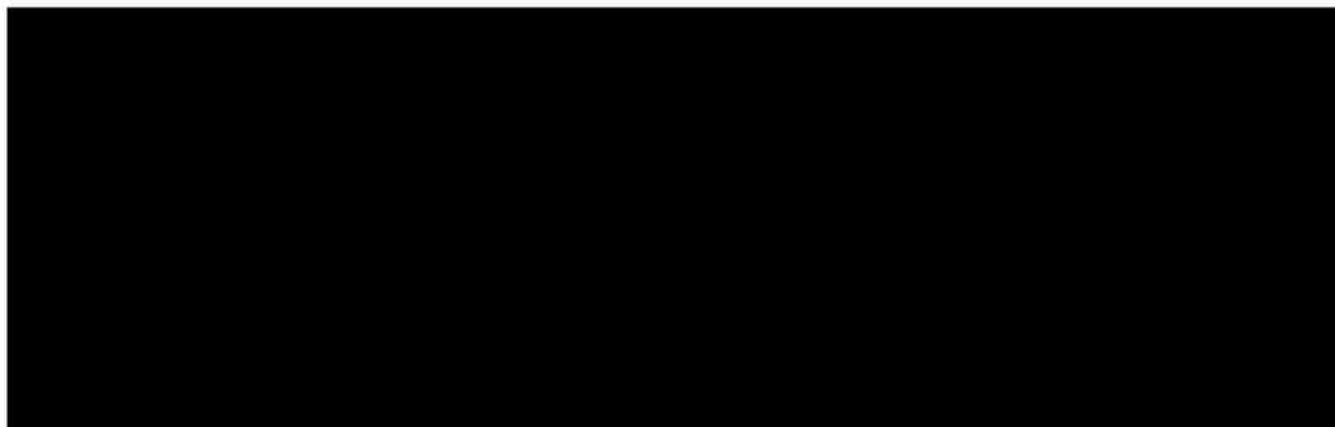
3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



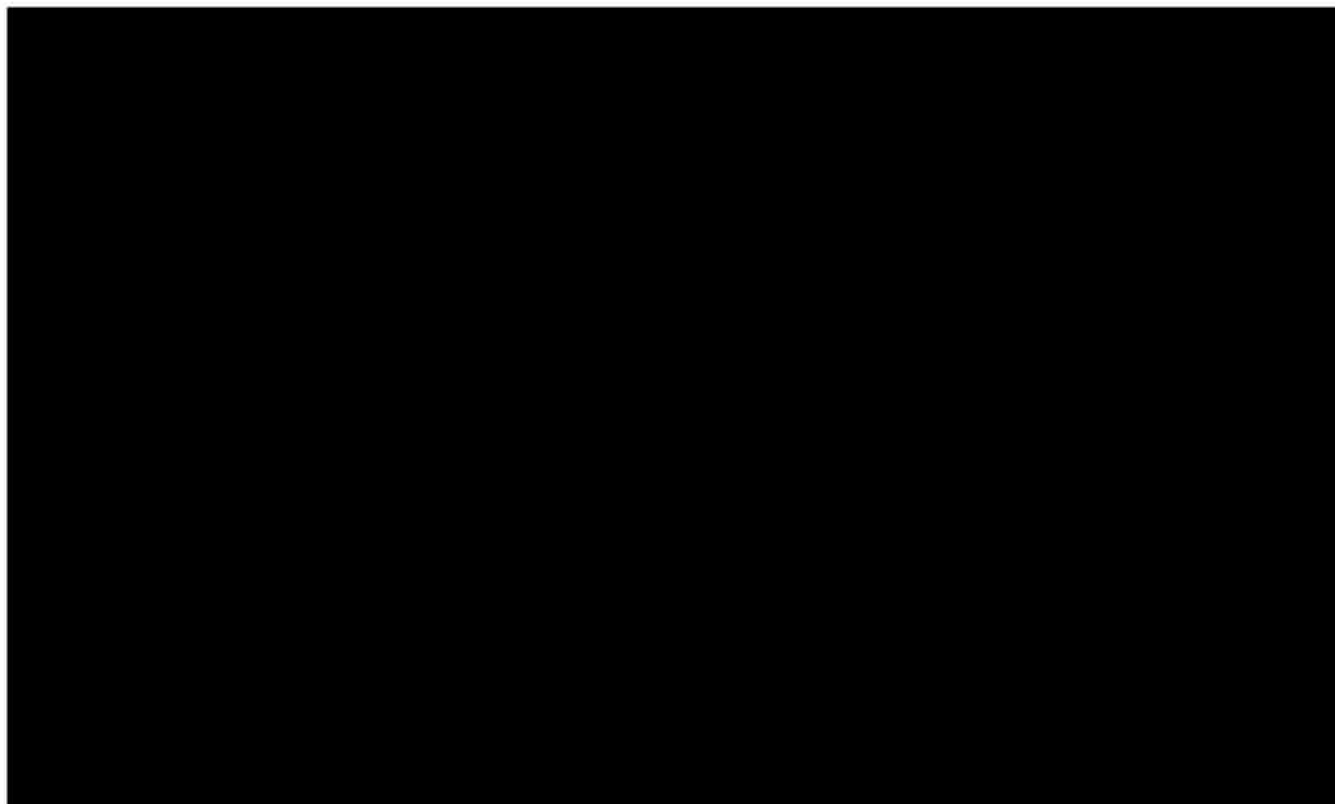


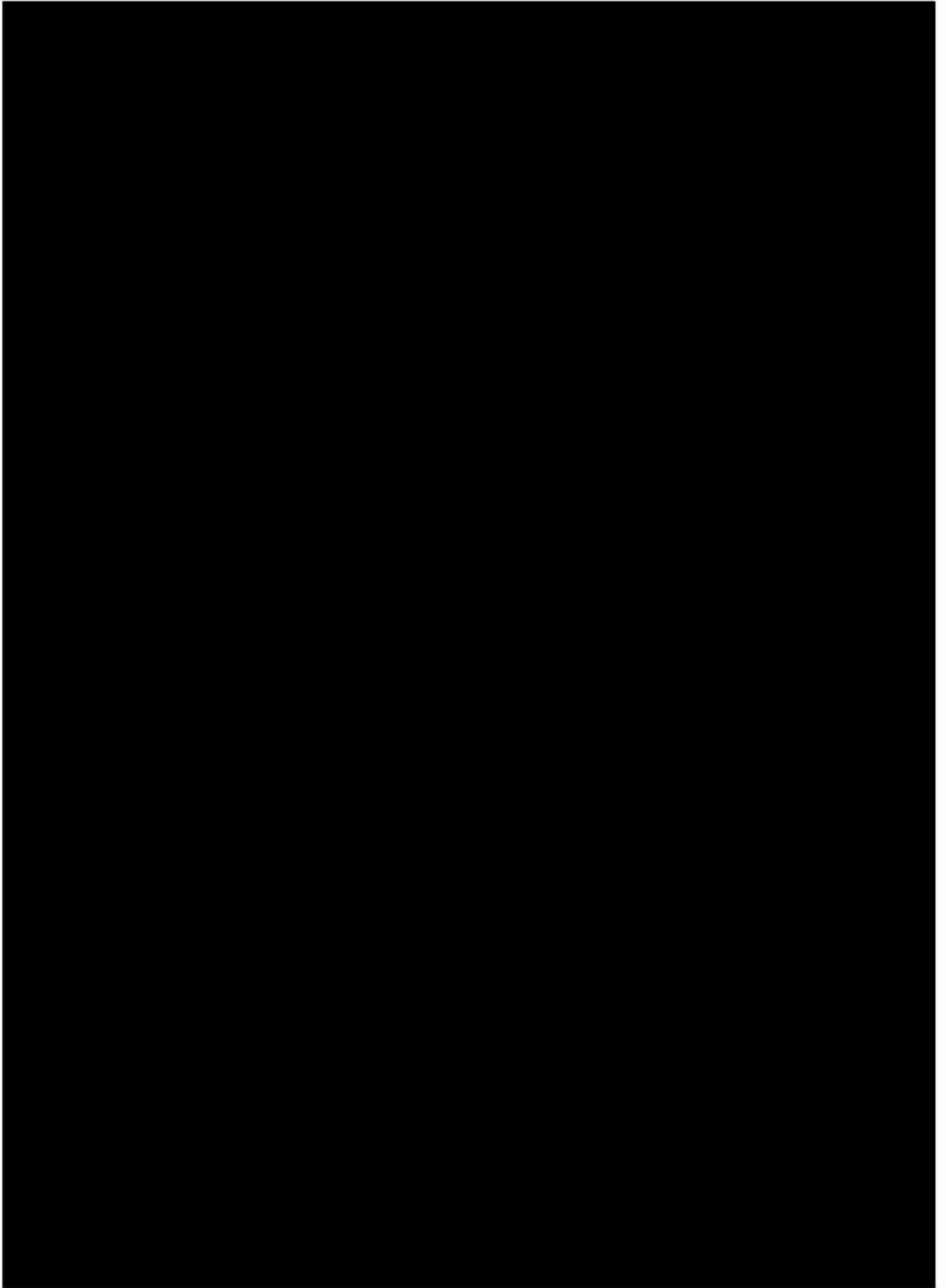
3.3 Scenariusz minimalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



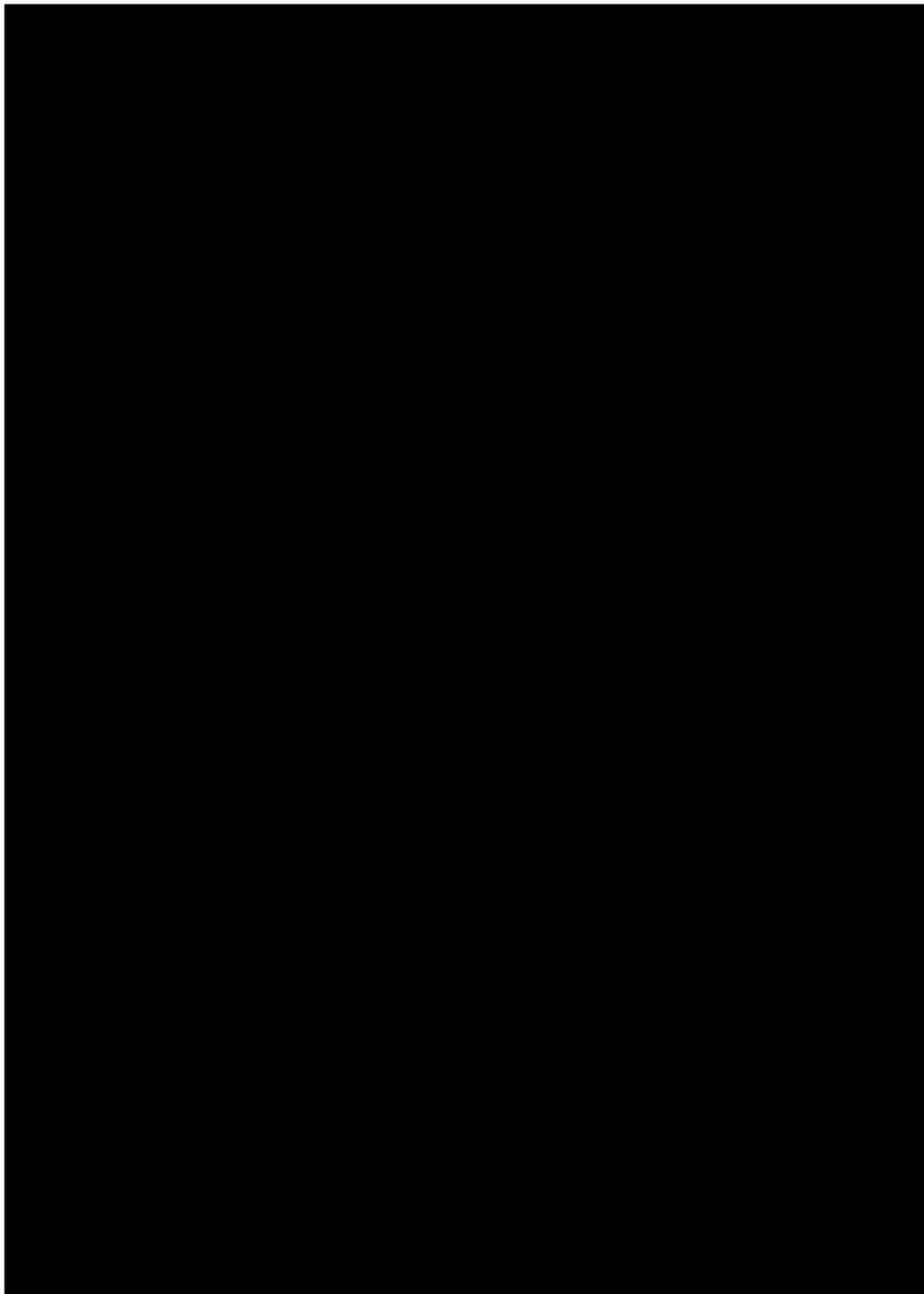




3.4 Scenariusz maksymalny

[Redacted text block]





3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 37. Wyniki analizy przedstawiono w Tab. 41.

Wykazano, że zmiana założenia w zakresie szacunku kosztu jednego podania preparatu Adcetris® (przyjęto użycie jednej fiołki leku wyłącznie dla jednego pacjenta tj. koszt podania preparatu leku obliczano za zużyte fiołki) spowoduje wzrost dodatkowych wydatków budżetowych o ok. 20%, zarówno w I, jak i w II roku analizy.

Tab. 41. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy	██████████		██████████	
A	██████████	wzrost dodatkowych wydatków o 20%	██████████	wzrost dodatkowych wydatków o 20%

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu brentuksymab vedotin (Adcetris®) w ramach programu lekowego B.77 (Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina) dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania, kwalifikowanych do I linii leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Adcetris® stosowanym w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) przeprowadzono na tle kosztów schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna), stanowiącym aktualny standard leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, leczenia towarzyszącego, zdarzeń niepożądanych, radioterapii oraz monitorowania i opieki w programie lekowym. Nie analizowano innych kosztów ze względu na brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji brentuksymabu vedotin (Adcetris®) i leczenie całości populacji docelowej (100%) schematem ABVD oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Adcetris® w ramach programu lekowego B.77.

Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Definicje poszczególnych scenariuszy różniły się roczną liczbą pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego. Do parametrów, na podstawie których docelowa liczba pacjentów ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należały: ekspresja CD30 i IV stadium zaawansowania HL. W przypadku pozostałych parametrów stanowiących kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie odnaleziono równie wiarygodnych źródeł danych odnoszących się ściśle do kryteriów włączenia zawartych w programie lekowym w odniesieniu do scenariusza podstawowego.

Szacowanie dynamiki osiągania populacji docelowej w kolejnych 2 latach trwania proponowanego programu lekowego oparto o założenie, że w ciągu 12 miesięcy zostanie osiągnięta maksymalna liczba pacjentów leczonych miesięcznie oraz liniowy wzrost liczby pacjentów w programie lekowym od 1. do 12. miesiąca trwania programu. Przyjęcie powyższych założeń dotyczących osiągania dynamiki populacji wskazanej we wniosku w programie lekowym pozwala oszacować rozpowszechnienie leku Adcetris® wynoszące [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku trwania programu lekowego.

Koszty terapii Adcetris® w skojarzeniu z AVD szacowano w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ, przetargów oraz komunikaty NFZ zawierające informację o kwocie refundacji. [redacted]

W scenariuszu podstawowym liczebność populacji, która mogłaby skorzystać z wnioskowanej technologii oszacowano na [redacted]

[Redacted content]

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] Wprowadzenie refundacji brentuksymabu vedotin w I linii leczenia HL IV stopnia zaawansowania zwiększy szanse pacjentów na wczesne całkowite wyleczenie choroby, zmniejszając tym samym ryzyko jej nawrotu.

7 Aneks

7.1 Projekt programu lekowego

Załącznik B.77. Proponowane rozszerzenie programu lekowego B.77

LECZENIE CHORYCH NA KLASYCZNEGO CHŁONIAKA HODGKINA (ICD-10: C81)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym udostępnia się poniższe terapie:</p> <p>1) W ramach pierwszej linii leczenia chłoniaka Hodgkina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD)</i> <p>2) W ramach leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>brentuksymab vedotin w monoterapii,</i> • <i>niwolumab w monoterapii,</i> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p><i>1.1. brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD</i></p> <p>Brentuksymab vedotin: zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</p> <p>Doksorubicyna: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli.</p> <p>Winbralsytyna: zalecana dawka wynosi 6 mg/m² podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) stężenie bilirubiny całkowitej, d) AST, ALT, e) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym), f) stężenie glukozy – w przypadku terapii <i>brentuksymabem vedotin,</i> g) oznaczenie poziomu TSH – w przypadku terapii <i>niwolumabem w monoterapii,</i> <p>2) badanie obrazowe: tomografia komputerowa (TK) lub tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK) dokumentująca zmiany: szyi, klatki</p>

<p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stan sprawności według ECOG: 0-2; 2) potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 5) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <p>1.2.1. Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia 2) chłoniak Hodgkina w IV stadium zaawansowania 	<p>Dakarbazyna: zalecana dawka wynosi 375 mg/m² podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli.</p> <p>Profilaktyka ze wspomaganiami czynnikami wzrostu (G-CSF) jest zalecana od podania pierwszej dawki u wszystkich pacjentów stosujących brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD.</p> <p>1.2. brentuksymab vedotin w monoterapii</p> <p><u>Dorośli:</u> Zalecana dawka brentuksymabu vedotin u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.</p> <p>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</p> <p><u>Dzieci:</u> Zalecana dawka brentuksymabu vedotin u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie lub 1,2 mg/kg mc. (max. 120 mg) co 7 lub 14 dni.</p> <p>Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.</p> <p>Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać maksymalnie do szesnastu cykli leczenia (w ciągu około roku).</p> <p>1.3. niwolumab</p> <p><u>Dorośli:</u> Zalecana dawka niwolumabu u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 240 mg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 2 tygodnie.</p>	<p>piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) udokumentowanie obecności antygenu CD30 w tkance chłoniaka badaniem immunohistochemicznym – w przypadku terapii <i>brentuksymabem vedotin</i>; <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. brentuksymab vedotin:</p> <p>2.1.1. Badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie kreatyniny; 3) stężenie bilirubiny całkowitej; 4) AST, ALT; 5) stężenie glukozy. <p>2.1.2. Ocena skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD <ol style="list-style-type: none"> a) Badania wykonywane po 6. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby: .TK lub PET/TK zmian opisywanych w badaniu kwalifikującym do programu 2) Brentuksymab vedotin w monoterapii <p>Badania wykonywane po 2. i 8. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) TK lub PET/TK zmian opisywanych w badaniu kwalifikującym do programu.
---	---	---

<p>3) wiek 18 lat i powyżej.</p> <p>1.2.2. brentuksymab vedotin w monoterapii</p> <p>Do leczenia brentuksymabem vedotin w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający poniższe kryterium 1) albo 2):</p> <p>1) stwierdzony nawrót lub oporność na leczenie:</p> <p>a) po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT) szpiku</p> <p>lub</p> <p>b) po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia, w przypadku, gdy auto-HSCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,</p> <p>albo</p> <p>2) po auto-HSCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby, definiowanym jako obecność co najmniej jednego z poniższych czynników ryzyka:</p> <p>a) oporność na pierwszą linię leczenia;</p> <p>b) nawrót do 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia;</p> <p>c) zajęcie tkanki pozawęzłowej w nawrocie choroby przed auto-HSCT</p> <p>(pierwsza dawka brentuksymabu powinna być podana między 30. a 45. dniem po auto-HSCT).</p> <p>1.2.3. niwolumab w monoterapii</p>	<p><u>Dzieci w wieku 12-18 lat:</u> Zalecana dawka niwolumabu wynosi 3mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie).</p> <p>Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.</p> <p>Czasowe zawieszenie leczenia niwolumabem jest możliwe zgodnie z opisem w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Podawanie niwolumabu można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>2.2. niwolumab w monoterapii</p> <p>2.2.1. Badania wykonywane co 6-12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie kreatyniny; 3) stężenie bilirubiny całkowitej; 4) AST, ALT; 5) oznaczenie poziomu TSH; 6) stężenie sodu, potasu i wapnia. <p>2.2.2. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>Badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) TK lub PET/TK wykonane po 3 miesiącach leczenia albo wcześniej zależnie od wskazań klinicznych, a u chorych reagujących na leczenie badania obrazowe należy następnie wykonywać co pół roku. <p><u>Kryteria odpowiedzi na leczenie brentuksymabem vedotin lub niwolumabem – należy stosować według aktualnych rekomendacji.</u></p> <p>1. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na
--	---	--

<p>1) wiek 12 lat i powyżej;</p> <p>2) stwierdzony nawrót lub oporność na leczenie po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) oraz po leczeniu brentuksymabem vedotin albo nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem vedotin, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia;</p> <p>3) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.</p> <p>1.3. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <p>1) <i>brentuksymabem vedotin w monoterapii</i> – leczenie może trwać maksymalnie do 16 cykli podanych w ciągu około roku;</p>		<p>żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	--

<p>U chorych kwalifikowanych do programu według kryterium 1.2.2.1.b) i odpowiadających na leczenie brentuksymabem vedotin, wykonanie auto-HSCT nie wyklucza kontynuacji leczenia brentuksymabem vedotin do sumarycznej liczby 16 cykli.</p> <p>Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD – leczenie trwa maksymalnie do 6 cykli.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby podczas leczenia nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia; 2) nawrót choroby w trakcie trwania leczenia; 3) brak częściowej odpowiedzi po 8 cyklach leczenia – w przypadku chorych kwalifikowanych do programu z zastosowaniem brentuksymabu vedotin według kryterium 1.2.2.1. a) lub b); 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 5) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu powyżej 3 według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria); 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) rezygnacja pacjenta. 		
--	--	--




7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 42. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2023 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ◦ docelowej, wskazanej we wniosku; ◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.1.4 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
<ul style="list-style-type: none"> • 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; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • 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 (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • 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 (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.1.2; Tab. 9
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Nie dotyczy Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.1.4
§ 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.2.1.4	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Wykonano
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
<p>§ 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.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 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.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	12
Tab. 3. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1999-2019 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019).	13
Tab. 4. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2010-2020 według danych KRN (KRN).....	14
Tab. 5. Wynik szacowania liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina w populacji pacjentów w wieku ≥18 lat na podstawie danych z NFZ i KRN (Śliwczyński 2012). ...	15
	17
	17
Tab. 8. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	18
Tab. 9. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	18
Tab. 10. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	19
Tab. 11. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy.	21
Tab. 12. Dynamika osiągania populacji docelowej w programie lekowym w ciągu roku (oszacowania własne na podstawie przyjętych założeń).	26
Tab. 13. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	27
Tab. 14. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	27
	... 29
Tab. 16. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu A+AVD.	30
Tab. 17. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu ABVD.....	31
Tab. 18. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 160/2022/DGL ujedn.	31
Tab. 19. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 19/2023/DGL ujedn.	32
Tab. 20. Koszty podania leków w programie lekowym (AE 2023).	32
Tab. 21. Koszty leków przeciwwymiotnych (DGL 2022b).	32
Tab. 22. Koszt zastosowania czynników wzrostu G-CSF (DGL 2022a).	33
Tab. 23. Koszt leczenia przeciwinfekcyjnego (DGL 2022b).	33
Tab. 24. Koszt leczenia przeciwbólowego (DGL 2022b).	34

Tab. 25. Koszty leczenia towarzyszącego (AE 2023).	34
Tab. 26. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020).	34
Tab. 27. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (AE 2023).	35
Tab. 28. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ).	35
Tab. 29. Koszt radioterapii (AE 2023).	35
Tab. 30. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Adcetris® (Zarządzenie nr 160/2022/DGL ujedn.)	36
Tab. 31. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie nr 19/2023/DGL ujedn.)	36
Tab. 32. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.)	36
Tab. 33. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 12/2023/DSOZ ujedn.)	37
Tab. 34. Charakterystyka częstości monitorowania choroby w stanie przed progresją.	37
Tab. 35. Koszty monitorowania i opieki w programie lekowym (AE 2023)	38
Tab. 36. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	39
Tab. 37. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	39
.....	40
.....	42
.....	44
Tab. 41. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.	46
Tab. 42. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.)	56

Bibliografia

- AE 2023** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- AWA Adcetris® 2021** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/154/AWA/154_AWA_OT_4231.48.2021_Adcetris_09.12.2021_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 10.02.2023]
- BIA Adcetris® 2019** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/167/AW/167_OT.4331.43.2019_Adcetris_BIA.pdf [dostęp: 10.02.2023]
- Chpl Adcetris®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.02.2023]
- Collins 2018** Collins G, Rueda A, Salles G. Management of Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin: real-world data from five European countries. *Leukaemia & Lymphoma*. 2018;5(6):1-9.
- DGL 2022a** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8351.html> [dostęp: 21.03.2023].
- DGL 2022b** NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-listopad 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html> [dostęp: 20.02.2023].
- ECHELON-1** Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Ve-dotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 387(4): 310-320.
 Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):878.
 Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. *Hematol Oncol*. 2021 Apr;39(2):185-195.
 Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood*. 2020 Mar 5;135(10):735-742.
 Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2022 Feb;9(2):e91.
- Kawecki 2018** Kawecki A, Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. *Varia Medica* 2018, tom 2, nr 2, strony 159-167.
- Komunikat DGL listopad 2022** NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-listopad 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html> [dostęp: 20.02.2023].
- KRN** Publikacje (11): Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 i 2020 roku. <https://onkologia.org.pl/pl/publikacje> [dostęp: 09.02.2023]

KRN 2020	Wojciechowska U, Barańska K, Michalek I et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowodwory_2020.pdf [dostęp: 09.02.2023]
MPZ 2019	https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/ [dostęp: 09.02.2023]
MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
NCCN 2018a	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis. 2018.
NCCN 2018b	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prevention and treatment of cancer-related infections. 2018.
NCCN 2018c	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Adult cancer pain. 2018.
NFZ 2016	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 3/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html [dostęp: 28.02.2023]
NFZ 2020	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2020 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 15.02.2023].
NFZ 2021	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 3/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-32022iv,6592.html [dostęp: 28.02.2023]
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-na-1-marca-2023-r [dostęp: 28.02.2023]
Przetargi	Dakarbazylna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 06.05.2022 r. [dostęp: 10.02.2023]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279 Winblastyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 06.05.2022 r. i 09.01.2020 r. [dostęp: 10.02.2023]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279 https://platformazakupowa.pl/transakcja/299227 Bleomycyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 06.05.2022 r. [dostęp: 10.02.2023]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279
Potemski 2020	Potemski P, Krzakowski M. Leczenie wspomagające Profilaktyka i leczenie zakażeń. Onkologia w praktyce klinicznej – EDUKA-CJA 2020, tom 6, nr 3.
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund [dostęp: 10.02.2023]
Śliwczyński 2012	Śliwczyński A, Tkacz A, Charliński G et al. Zachorowalność i chorobowość na chłoniaka Hodgkina w Polsce na podstawie analizy danych Narodowego

	Funduszu Zdrowia z lat 2004-2010. NOWOTWORY Journal of Oncology 2012,62(3),175-83.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Wróbel 2019	Wróbel T, Biecek P, Rybka J et al. Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Research Group. Leukemia & Lymphoma 2019;60(2):341-8.
Zarządzenie nr 160/2022/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 160/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1552/ [dostęp: 20.02.2023]
Zarządzenie nr 12/2023/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 12/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1644/ [dostęp: 20.02.2023].
Zarządzenie nr 19/2023/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 19/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1666/ [dostęp: 20.02.2023].
Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ	Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1669/Zarzadzenie-21_2023_DSOZ [dostęp: 01.03.2023].