

Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia dla produktu Kymriah®
(tisagenlecleucel) stosowanego
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawracającym lub opornym na
leczenie chłoniakiem rozlanym
z dużych komórek B (DLBCL)
po dwóch lub większej liczbie linii
leczenia systemowego

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel./Fax: +48 12 2636 038

www.inar.pl



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	6
ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	8
1.2.1. <i>Populacja</i>	8
1.2.2. <i>Perspektywa</i>	9
1.2.3. <i>Horyzont czasowy</i>	9
1.2.4. <i>Porównywane scenariusze</i>	9
1.2.5. <i>Dyskontowanie</i>	9
1.2.6. <i>Współczynnik compliance</i>	9
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI	10
1.3.1. <i>Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</i>	10
[REDAKTOR]	12
1.3.3. <i>Populacja, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana</i>	15
1.3.4. <i>Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie</i>	15
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	15
1.4.1. <i>Scenariusz „istniejący”</i>	15
1.4.2. <i>Scenariusz „nowy”</i>	16
1.5. KOSZTY.....	16
[REDAKTOR]	16
1.5.2. <i>Koszt leukoferezy</i>	19
1.5.3. <i>Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej</i>	19
[REDAKTOR]	21
[REDAKTOR]	22
1.5.6. <i>Koszty komparatora – terapia ratunkowa</i>	23
1.5.7. <i>Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym</i>	25
1.5.8. <i>Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT)</i>	25
1.5.9. <i>Koszty leczenia paliatywnego oraz w stanie progresji (PD)</i>	26
1.5.10. <i>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</i>	27
1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW	28
1.7. ZUŻYCIE ZASOBÓW	30
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	30
1.8.1. <i>Analiza podstawowa</i>	30
1.8.2. <i>Analiza wrażliwości</i>	31
1.9. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	32
1.9.1. <i>Aspekty społeczne i etyczne</i>	33
1.10. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE.....	34
PIŚMIENNICTWO	36

SPIS TABEL.....40

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

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

[REDACTED]
[REDACTED]

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Kuklińskiego 17

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 6038

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Novartis Poland Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Kymriah® w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [40] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Kymriah® w leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

Wpływ zmian założeń analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016, dołączonym do niniejszego dokumentu. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Kymriah® nie jest refundowany w ramach proponowanego programu lekowego w populacji docelowej dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego;
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Kymriah® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie osób dorosłych z DLBCL.

Tabela 1. Wpływ wprowadzenia refundacji produktu Kymriah® na budżet NFZ

Rok	Liczba żyjących pacjentów z DLBCL*		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Scenariusz istniejący (chemioterapia)	Scenariusz nowy (Kymriah®)	Łączne koszty [PLN]				
I rok	52	66	6 769 225				
II rok	74	109	7 060 898				
III rok	93	149	7 295 512				
IV rok	112	188	7 526 031				

* Każdego roku do leczenia kwalifikuje się 95 chorych z DLBCL, stąd w kolumnach 2 i 3 przedstawiono liczbę żyjących chorych po zakończeniu danej terapii

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kymriah w ramach programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [REDACTED]

Równocześnie należy zauważyć, iż rokrocznie liczba żyjących pacjentów z DLBCL po zakończeniu leczenia znacząco wzrasta w przypadku zastosowania terapii produktem Kymriah® zamiast aktualnego schematu chemioterapii ratunkowej: odpowiednio o około 15 pacjentów w I roku refundacji, o 35 w II roku refundacji, 55 w III roku refundacji oraz 76 w IV roku refundacji (patrz kolumny 2 i 3 w Tabeli 1; w kalkulatorze *BIA_Kymriah_DLBCL.xlsx* dołączonym do niniejszej analizy nie zastosowano zaokrążeń).

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Kymriah® w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [40] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Kymriah® w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

Wpływ zmian założeń analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016, dołączonym do niniejszego dokumentu. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kymriah® jest wskazany w leczeniu [9]:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Populację docelową stanowią dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego kwalifikujących się do programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

Populacja docelowa w niniejszej analizie zawiera się w populacji zdefiniowanej w charakterystyce produktu leczniczego Kymriah® [9]. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W ramach programu lekowego pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie, stąd perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent), obejmująca także koszty z perspektywy pacjenta, nie została uwzględniona.

1.2.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1]: „W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego, co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych”.

Na podstawie powyższych informacji w ramach niniejszej analizy BIA zdecydowano się na uwzględnienie czteroletniego horyzontu czasowego (lata 2021–2024) uznając go za w pełni wystarczający do ustabilizowania się potencjalnej liczby pacjentów, u których możliwe będzie zastosowanie rozważanego leczenia produktem Kymriah®.

1.2.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Kymriah® nie jest refundowany w ramach proponowanego programu lekowego w populacji docelowej dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego;
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Kymriah® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

1.2.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.2.6. Współczynnik compliance

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby oraz fakt, że większość leków przyjmowana jest pod nadzorem lekarza (program lekowy), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest istotnie niższy.

1.3. Oszacowanie populacji

1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kymriah® jest wskazany w leczeniu [9]:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest heterogenną chorobą rozrostową, w której obraz kliniczny może znacząco różnić się w zależności od wieku pacjenta. Charakteryzuje się zaburzoną proliferacją i akumulacją niedojrzałych limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz węzłach chłonnych [27].

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci, która dotyka około 75% dzieci z rozpoznaniem białaczki. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. W długofalowych obserwacjach na przestrzeni lat nie stwierdzono zmian w częstości jej występowania [23]. ALL jest głównym nowotworem dziecięcym i stanowi około 30% wszystkich nowotworów. Częstość występowania ALL jest zależna od wieku, u dzieci stanowi 85%, a u dorosłych już tylko 20% ostrych białaczek [27]. Zachorowalność na ALL u dorosłych w wieku 35-39 lat oceniana jest na 0,39/100 000, a dla wieku powyżej 80 lat wynosi 2,1/100 000 w skali roku [25]. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej.

Na podstawie danych zaczerpniętych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [24] białaczka limfatyczna (ICD - 10: C91) jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W poniższej tabeli za prezentowano całkowitą liczbę zachorowań w latach 1999-2017 z podziałem na populację dzieci (0-19 lat) i dorosłych (20-24 lata) oraz w wieku 25 lat (oszacowano, jako iloraz liczby pacjentów w wieku 25-29 lat (z danych KRN) oraz liczby roczników w zakresie, tj. 5). W ramach niniejszej analizy w dalszych obliczeniach przyjęto, że 100% dzieci z białaczką limfoblastyczną (C91) ma postać ostrą (ALL, tj. C91.0), analogicznie w subpopulacji młodych osób dorosłych (do 25 roku życia) z LL założono konserwatywnie, iż 100% to postać ostra (ALL).

Należy podkreślić, że raporty KRN nie wyszczególniają dokładnych danych dla kodu C91.0 odpowiadającego tylko ostrej białaczce limfoblastycznej, stąd potencjalnie liczebność populacji chorych z ALL może być przeszacowana, gdyż kod C91 obejmuje zarówno ALL C91.0, jak i pozostałe typy białaczek:

- C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa
- C91.2 podostra białaczka limfocytowa
- C91.3 białaczka prolimfocytarna
- C91.4 białaczka włochatokomórkowa (*hairy-cell*)
- C91.41 siatkowico-śródbłonkowa białaczkowa
- C91.5 białaczka dorosłych z komórek t
- C91.7 inna białaczka limfatyczna
- C91.9 białaczka limfatyczna, nie określona

Tabela 2. Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z białaczką limfoblastyczną (wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna) na podstawie danych KRN [24]

Rok	Zachorowania dzieci (0-19 lat)	Zachorowania dorośli (20-24 lat)	Zachorowania dorośli (25 lat)*	łącznie
1999	212	20	2	234
2000	232	17	1	250
2001	215	12	3	230
2002	192	16	3	211
2003	202	17	3	222
2004	178	21	5	204
2005	225	20	2	247
2006	219	20	3	242
2007	192	15	3	210
2008	235	15	3	253
2009	226	11	2	239
2010	213	35	3	251
2011	195	19	2	216
2012	205	14	4	223
2013	205	19	2	226
2014	180	18	3	201
2015	215	17	3	235
2016	208	12	2	222
2017	202	15	3	220
Średnia (min- max)				228 (201 – 253)

* Obliczono, jako iloraz łącznej liczby chorych w wieku 25-29 lat oraz liczby roczników w zakresie wiekowym (tj. liczby 5)

Liczba osób, u których rocznie dochodzi do rozpoznania ALL (zapadalność) utrzymuje się na stałym poziomie [2]. Liczba wykazywanych pacjentów z rozpoznaniem C91.0 (chorobowość) zgodnie z danymi NFZ (pismo z dnia 11.08.2014 r. cytowane w Ra porcie Nr. AOTM-OT-431-31/2014 [31] wynosi około 3 000 rocznie (lata 2011-2013). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.0 w okresie 01.2011-05.2014 na podstawie danych NFZ

Lata	2011	2012	2013	2014*
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.0	2 807	2 984	2 947	1 910

*dane za okres 01-05.2014r.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%) [5]. W krajach Unii Europejskiej w 2014 r. współczynnik zapadalności na DLBCL wynosił 3,44 przypadków/100 000 osób [16]. Według danych KRN w 2015 r. na chłoniaki niezmiernicze rozlane zachorowało 1 608 osób, natomiast rozpoznanie inne i nieokreślone postaci chłoniaków niezmierniczych postawiono 847 osobom [37]. Bazując na najnowszego opracowania prof. Jurczaka [20] współczynnik zapadalności na DLBCL oscyluje w Europie w zakresie około 3,8 przypadków na 100 000 osób. Według opinii eksperta klinicznego (pismo z dnia 4 stycznia 2018 roku cytowane w Ra porcie nr: OT.4321.9.2017: *Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL* [37]) liczba chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), na wrotowym (ICD-10 C83, C85.7) wynosi 2 200, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 1 736 (2017). W tabeli poniżej przedstawiono zestawienia danych dotyczących zapadalności na DLBCL w Polsce.

Tabela 4. Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na DLBCL w populacji osób dorosłych (>18 lat)

Źródło	Wartość	Liczba nowych zachorowań na DLBCL	Komentarz
Jurczak [24]	Zapadalność na DLBCL w Europie 3,8/100 000	1 459 EU*	–
Romejko-Jarosińska 2017 [39]	Spośród 6 431 nowych przypadków nowotworów układu limfoidalnego 23% stanowiły DLBCL	1 476 (=23% x 6 431)	Dane z rejestru
Dane KRN [24] Współczynnik zapadalności w grupie chłoniaków niezłazniczych rozlanych (ICD-10 C83)*	<15 lat: 22/100 000	24	Łącznie 1 573 pacjentów (≥15 lat)
	15-24 lat: 26/100 000	27	
	25-34 lat: 57/100 000	54	
	35-44 lat: 92/100 000	94	
	45-54 lat: 146/100 000	151	
	55-64 lat: 371/100 000	361	
	65-74 lat: 475/100 000	514	
	75+ lat: 370/100 000	371	
Dane KRN za 2015 rok [37]	Na chłoniaki niezłaznicze rozlane zachorowało	1 608 osób	–
Opinia prof. Walewskiego Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie (2017) [37]	–	1 736	W oparciu o rejestr chorych
Zakres		1 459 – 1 736	
Średnia		1 530	

* W obliczeniach uwzględniono populację Polski na poziomie 38 382 576 osób zgodnie z danymi GUS dla 2019 rok [18]

W oparciu o powyższe dane epidemiologiczne (patrz Tabela 4) w ramach niniejsz dane NFZ za 2019 rok [47] dotyczące aktualnej liczby pacjentów (1 511, w tym 1 236 pierwszy rok terapii) leczonych rytuksymabem w programie lekowym *B.12 Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)* najbardziej wiarygodną estymacją liczby nowych przypadków DLBCL w skali roku wydają się szacunki prof. Walewskiego (1 736 chorych).

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



1.3.3. Populacja, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę aktualnie w Polsce produkt Kymriah został zastosowany u jednego dziecka z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Tabela 6. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1

1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana
- docelowej (tj. pacjenci kwalifikujący się/leczeni w programie lekowym *Leczenie tisagenlecleucem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)*).
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 7. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok	IV rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1	-	-	-	-

1.4. Udziały w rynku

1.4.1. Scenariusz „istniejący”

Zgodnie z informacją od producenta produkt Kymriah® nie jest obecnie stosowany w Polsce w DLBCL (0 pacjentów), stąd w analizie założono, że udziały w rynku produktu Kymriah® wynoszą 0,00% (żaden pacjent z populacji docelowej nie stosuje leku Kymriah®), natomiast wszyscy chorzy są leczeni rozważanym komparatorem (tj. schemat chemioterapii ratunkowej).

Tabela 8. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji
Terapia ratunkowa	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji
Kymriah®	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Suma:	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

1.4.2. Scenariusz „nowy”

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [29] oraz w oparciu o analizę problemu decyzyjnego [30] wydaje się wysoce prawdopodobne, iż w przypadku objęcia refundacją wszyscy pacjenci będą stosować w III lub kolejnej linii leczenia wnioskowaną technologię medyczną (Kymriah), stąd w scenariuszu „nowym” przyjęto, że 100% chorych z populacji docelowej będzie leczonych produktem leczniczym Kymriah® zastępując tym samym dotychczas stosowane schematy chemioterapii ratunkowej z udziałem rytuksymabu.

Tabela 9. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji
Terapia ratunkowa	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Kymriah	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Suma:	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

1.5. Koszty

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednio:

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej
- Koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii
- Koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz koszty dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepie
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia* [34]) oraz dane/wyceny Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Z uwagi na złożony proces terapeutyczny chorych z DLBCL, w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na wykorzystanie wyników modelu CUA [33] przeliczonych na okresy roczne bez dyskontowania (patrz rozdział 1.6). W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów wykorzystanych do przeprowadzenia analizy ekonomicznej [33], których uwzględnienie (w bieżącym opracowaniu) umożliwiło przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.5.2. Koszt leukoferezy

W przypadku włączenia pacjenta do programu lekowego [36] pacjent jest poddawany leukaferezie w celu pobrania od niego komórek jednojądrzastych krwi; następnie są one kriokonserwowane i transportowane do ośrodka zajmującego się wytwarzaniem Kymriah®. Za każdy proces leukaferezy odpowiedzialny jest jeden zespół, który pracuje jednocześnie tylko nad jednym produktem.

Procedura pobrania limfocytów rozliczana jest na podstawie faktury, stąd koszt pobrania przyjęto zgodnie z danymi świadczeniodawców przedstawionymi w raporcie taryfikacyjnym AOTMiT WT.541.14.2016 [38] na poziomie 4 694,16 PLN (jako średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego). Ze względu na brak dokładnych danych o kosztach pobrania od samego chorego, przyjęta wartość wydaje się być podejściem wysoce konserwatywnym. Zgodnie z zarządzeniem nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 roku procedura pobrania powinna zostać rozliczona wspólnie z procedurą przetoczenia limfocytów [58], stąd w ramach kosztów leukoferezy uwzględniono koszt świadczenia 5.53.01.0000003 *Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)*.

Tabela 10. Oszacowanie kosztu leukoferezy [58,38]

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt świadczenia	Koszt leukoferezy [PLN]
5.53.01.0000004 <i>Pobranie limfocytów dawcy (DLI)</i>	1*	4 694,16	6 131,16 PLN
5.53.01.0000003 <i>Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)</i>	1 437**	1 437,00	

* Rozliczenie na podstawie faktury (specyfikacji kosztowej zawierającej kategorie kosztów określone w art. 3 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek tkanek i narządów (Dz. U. z 2017 r. poz. 1000) wystawionej przez ośrodek dawcy szpiku (pobierający) - przedstawionej przez dokonującego przetoczenia limfocytów

** 1 punkt = 1,00 PLN

1.5.3. Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/ μl [9].

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to: Fludarabina (25 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (250 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat: Bendamustyna (90 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).

Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi ≤ 1000 komórek/ μl w czasie 1 tygodnia poprzedzającego i infuzję produktu Kymriah.

Zgodnie z wynikami badania klinicznego w analizie przyjęto, że u 73.4% pacjentów stosuje się schemat 1 (fludarabina + cyklofosfamid), natomiast u 19.13% schemat 2 (bendamustyna). Dodatkowo uwzględniono podejście wysoce konserwatywne zakładające, że 100% chorych jest hospitalizowanych przez średnio 27.89 dni (koszt 486,72 PLN / osobodzień – patrz rozdział 1.5.3) w celu podania tisagenlecleucelu (hospitalizacja rozpoczyna się chemioterapią limfodeplecyjną; w badaniu JULIET 94% pacjentów wymagało hospitalizacji, reszta otrzymała chemioterapię ambulatoryjnie [11]).

Tabela 11. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem tisagenlecleucelu (hospitalizacja rozpoczyna się chemioterapią limfodeplecyjną) w ramach programu lekowego

Świadczenie	Koszt / osobodzień [PLN]*	Średni czas trwania hospitalizacji [dni]	Koszt hospitalizacji /pacjenta [PLN]
5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	27,89	13 575,88 PLN

*Przyjęto koszt 1,00 PLN za jednostkę rozliczeniową, stąd 486,72 punktów odpowiada 486,72 PLN/osobodzień

W obliczeniach kosztów chemioterapii uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [34] rzeczywiste koszty z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy za miligram danej substancji z uwzględnieniem dopasowania opakowania leku (tj. optymalne opakowanie w celu minimalizacji strat leku) [22]. Dodatkowo w przypadku bendamustyny wykorzystano dane z komunikatów DGL NFZ o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych w chemoterapii w roku 2019 [21].

Tabela 12. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [34] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia limfodeplecyjna

Substancja	Nazwa, postać, dawka leku i kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ /opak.[PLN]
Cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg; EAN:5909990240913	15,31	11,54	11,46
Bendamustyna	Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji (grudzień 2019) = 2,407838044 PLN/mg			240,78 (100 mg)

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczony koszt chemioterapii limfodeplecyjnej.

Tabela 13. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną

Substancja	Schemat dawkowania	Liczba mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie [PLN]	Liczba opakowań /infuzję**	Całkowity koszt leków [PLN]
Schemat I						
Fludarabina	25 mg/m ² pc. dożylnie na dobę przez 3 dni	47,78	3	73,68 [^]	0,76	293,35
Cyklofosfamid	250 mg/m ² dożylnie na dobę przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny	477,78	3	11,46	2,52	
Schemat II						
Bendamustyna	Dożylny bolus 90 mg/m ² na dobę (3 dawki)	172,00	2	240,78	1,72	828,30

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnej substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,91 m²

** W obliczeniach uwzględniono tylko i wyłącznie rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ w oparciu o przedstawione zgodnie z dokumentacją medyczną dawkowanie poszczególnych leków (tzw. opcja bez straty leku z opakowania w modelu CUA: „Consider vial sharing”)

[^] Fludarabina w postaci roztworu do wstrzykiwań była dostępna w refundacji w ramach chemioterapii do końca sierpnia 2019 roku. Aktualnie brak refundowanych produktów zawierających fludarabinę umożliwiającą przeprowadzenie infuzji dożylnie, niemniej w ramach niniejszego opracowania zastosowano podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dodatkowe koszty z perspektywy świadczeniodawcy poprzez

przyjęcie kosztu realnego na poziomie około 73,68 PLN / opakowanie Fludarabine Actavis 25mg/ml, 1 fiol.po 2 ml (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Równocześnie zgodnie z wynikami analizy klinicznej (w szczególności głównego badania CORAL) brak istotnych statystycznie różnic w zakresie głównego punktu końcowego – przeżycie całkowite (OS) – pomiędzy wykorzystywanymi terapiami ratunkowymi 3 i kolejnych linii leczenia, stąd w ramach niniejszej analizy CUA zdecydowano się w zakresie kosztów komparatora na uwzględnienie wskazanych powyżej (R)-IVE oraz (R)-Gem-Ox (jako adekwatnych przedstawicieli tzw. „salvage therapy”).

W obliczeniach kosztów chemioterapii uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [34] **rzeczywiste koszty z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy za miligram danej substancji z uwzględnieniem dopasowania opakowania leku** (tj. optymalne opakowanie w celu minimalizacji strat leku) [22]. Wykorzystano najnowsze dane z komunikatów DGL NFZ o średnim koszcie rozliczania wybranych substancji czynnych w chemioterapii w roku 2019 (grudzień) [21].

Tabela 17. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [34] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia ratunkowa

Substancja	Nazwa, postać, dawka leku i kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ /opak.[PLN]
(R)-Gem-Ox				
Gemcitabinum	Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji (grudzień 2019) = 0,04857813 PLN/mg			97,16 PLN (2000 mg)
Oxaliplatinum	Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji (grudzień 2019) = 0,388476764 PLN/mg			77,70 PLN (200 mg)
Rituximabum	Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji (grudzień 2019) = 6,038719869 PLN/mg			603,87 PLN (100 mg)
(R)-IVE				
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g(05909990241217)	228,50	228,50	219,55 (03.2019)*
Etoposidum	Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji (grudzień 2019) = 0,166974477 PLN/mg			66,79 PLN (400 mg)
Epirubicini hydrochloridum	Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji (grudzień 2019) = 1,572121017 PLN/mg			157,21 PLN (100 mg)
Rituximabum	Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji (grudzień 2019) = 6,038719869 PLN/mg			603,87 PLN (100 mg)

* Cena efektywna za marzec 2019 [22] (ostatnie dostępne dane NFZ wskazujące na liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych leków)

W modelu przyjęto konserwatywnie, że 100% pacjentów otrzymuje rozpatrywane schematy w ramach opieki ambulatoryjnej (tj. brak konieczności hospitalizacji pacjentów), stąd koszt podania leku w danym cyklu wyznaczono bazując na świadczeniu *5.08.05.0000173 podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii* (108,16 punktów, co odpowiada 108,16 PLN/podanie leków w danym dniu – patrz tabela poniżej). W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczony koszt terapii ratunkowej (przy założeniu równomiernego udziału wskazanych schematów, tj. po 50%)

Tabela 18. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią ratunkową / cykl

Substancja	Schemat dawkowania	Liczba mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie [PLN]	Liczba opakowań /infuzję**	Całkowity koszt leków [PLN]
(R)-Gem-Ox						
Gemcitabine	1000 mg/m ² w drugim dniu cyklu	1 911,11	1	219,55	0,96	4 494,83
Oxaliplatin	100 mg/m ² w drugim dniu cyklu	191,11	1	57,71	0,96	
Rituximab	375 mg/m ² w pierwszym dniu cyklu	716,67	1	122,61	3,58	
(R)-IVE						
Ifosfamide	3000 mg/m ² w dniach 1-3 cyklu	5 733,34	3	219,55	2,87	6 498,48
VP16 (Etoposide)	200 mg/m ² w dniach 1-3 cyklu	382,22	3	57,71	0,96	
Epirubicin	50 mg/m ² w pierwszym dniu cyklu	95,56	1	122,61	0,96	
Rituximab	375 mg/m ² w pierwszym dniu cyklu	716,67	1	603,87	3,58	

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnej substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,91 m²

** W obliczeniach uwzględniono tylko i wyłącznie rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ w oparciu o przedstawione zgodnie z dokumentacją medyczną dawkowanie poszczególnych leków (tzw. opcja bez straty leku z opakowania w modelu CUA: „Consider vial sharing”).

1.5.7. Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym

W oparciu o analizę modelu [11] uwzględniono koszty tylko czterech wizyt ambulatoryjnych (raz na kwartał) odpowiadających produktowi *W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu* [60].

Tabela 19. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym i pozostających w stanie remisji

Badanie / parametr	Koszt badania/wizyty [PLN]	Liczba badań/wizyt w skali roku			
		1 rok	2 rok	3-5 rok	5 i kolejne lata
Konsultacje hematologiczne (wizyta W13)*	129,00	4	4	4	1
Koszt roczny badań [PLN]		516,00	516,00	516,00	129,00

* W ramach konsultacji panel badań (m.in. morfologia krwi, ocena funkcji nerek, wątroby)

1.5.8. Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT)

W oparciu o dane z badania JULIET dla chorych leczonych CAR-T, jak i badanie CORAL dla pacjentów poddanych terapii ratunkowej uwzględniono wykonywanie przeszczepu allo-/auto-SCT:

- W ramieniu interwencji u 5,22% przeprowadzony zostanie przeszczep allo-SCT (6 pacjentów spośród 115, którzy otrzymali infuzję CAR-T), zaś u 0,87% auto-SCT (1 pacjent ze 115, którzy otrzymali infuzję CAR-T).
- W przypadku schematów ratunkowych chemioterapii u 7,55% przeprowadzony zostanie przeszczep allo-SCT (21 pacjentów spośród łącznie 278 z badania CORAL), zaś u 21,22% auto-SCT (59 pacjentów spośród łącznie 278 z badania CORAL).

Wycenę punktową poszczególnych świadczeń (S21, S22 oraz S23) związanych z przeprowadzeniem przeszczepu auto/allo-HSCT zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 roku [58] przyjmując równocześnie średnią cenę punktu na poziomie 1,00 PLN. Dodatkowo w oparciu o pełną statystykę NFZ JGP za 2018 rok mediana czasu pobytu chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (ICD-10: C83.8 lub C85.7) w ramach grup S22 oraz S23 wynosiła

odpowiednio 36 dni (3 pacjentów grupie S22) oraz 37 dni (7 pacjentów w S23), w przypadku grupy S21 mediana nie przekroczyła 30 dni), stąd do kosztu grup S22 oraz S23 doliczono koszt odpowiednio 6 i 7 osobodni ponad przewidziany limit 30 dni hospitalizacji (patrz tabela poniżej).

Tabela 20. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT

JGP**	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa – hospitalizacja	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie [PLN]**
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	Hospitalizacja maks. do 30 dni	55 702	55 702,00
		Osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	835	
S22	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	Hospitalizacja maks. do 30 dni	131 068	136 078,00**
		Osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	835	
S23	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	Hospitalizacja maks. do 30 dni	262 079	267 924,00 [^]
		Osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	835	

* Przyjęto koszt 1 PLN za jednostkę rozliczeniową

** Doliczono koszt 6 dni ponad przewidziany ryczałt finansowany grupą

[^] Doliczono koszt 7 dni ponad przewidziany ryczałt finansowany grupą

Rozkład pacjentów ze względu na rodzaj dawcy przy przeszczepie przyjęto zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi NFZ za rok 2018:

- autotransplantacji dokonano u 113 pacjentów
- alotransplantacji od dawcy rodzinnego wykonano u 3 pacjentów (30% w grupie allo-SCT)
- alotransplantacji od dawcy niespokrewnionego dokonano u 7 pacjentów (70% w grupie allo-SCT).

Po uwzględnieniu powyższego rozkładu pacjentów ze względu na rodzaj dawcy w modelu CUA średni koszt przeszczepu *allo-SCT* wyniósł 228 370,20 PLN (=30 % x 136 078,00 PLN + 70% x 267 924,00 PLN). W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy (grupa S23) dodatkowo uwzględniono *Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku* na poziomie 20 000,00 PLN [3], stąd w modelu zaimplementowano średni dodatkowy koszt związany z doбором dawcy na poziomie 14 000,00 PLN (=20 000,00 PLN x 70%).

Koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego po przeprowadzonym przeszczepie alloSCT przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną do zlecenia 104/2016 dla leku Iclusig [4] na poziomie 41 111 PLN w I roku po przeszczepie.

1.5.9. Koszty leczenia paliatywnego oraz w stanie progresji (PD)

Koszt leczenia w stanie progresji wyznaczono, jako koszt opieki w ramach *Świadczenia w hospicjum domowym* (5.15.00.0000149) [64]. Koszt leczenia paliatywnego zastosowany tylko w ostatnim miesiącu życia pacjenta (tj. tylko w 1 cykl w modelu dla chorych przechodzących do stanu terminalnego *Death*) wyznaczono jako koszt miesięcznej (tj. 30,4 dni = 365/12) opieki w ramach *Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* (5.15.00.0000146) [64].

Tabela 21. Koszt leczenia paliatywnego

Nazwa zakresu świadczeń	Taryfa	Koszt świadczenia bazowego [PLN]	Koszt/osobodzień [PLN]*	Liczba dni opieki	Koszt opieki nad pacjentem / cykl [PLN]
<i>Świadczenia w hospicjum domowym</i>	1,00	56,19 PLN	56,19 PLN	30,42	1 709,11 PLN

Nazwa zakresu świadczeń	Taryfa	Koszt świadczenia bazowego [PLN]	Koszt/osobodzień [PLN]*	Liczba dni opieki	Koszt opieki nad pacjentem / cykl [PLN]
<i>Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym</i>	6,10	56,19 PLN	342,76 PLN	30,42	10 425,59 PLN [^]

* Obliczono, jako iloczyn kosztu świadczenia bazowego (56,19 PLN [35]) oraz ustalonej taryfy; [^] Dotyczy tylko 1 cyklu w modelu

1.5.10. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o badania kliniczne JULIET oraz Corazzelli 2009 [10] autorzy modelu [11] wyznaczyli odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (AEs; patrz poniższa tabela). W opracowaniu CORAL nie wskazano danych o bezpieczeństwie, stąd autorzy modelu zdecydowali się na wykorzystanie wartości z CORAL dla ramienia komparatora (tj. u chorych z DLBCL leczonych schematem z wykorzystaniem rytuksimabu oraz gemcytabiny). Koszty leczenia AEs wyznaczono bazując na zidentyfikowanych w *Biuletynie Informacji Publicznej* AOTMiT [7] analizach weryfikacyjnych i/lub ekonomicznych pozytywnie zwalidowanych w zakresie wyznaczonych kosztów AEs. W przypadku pozostałych zdarzeń dla których nie udało się zidentyfikować pozycji w biuletynie, koszty wyznaczono bazując na grupach JGP [55] związanych bezpośrednio z leczeniem AEs.

Tabela 22. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs [PLN]	Uwagi/źródło danych	Częstość występowania [%]**	
			Kymriah	Salvage [10]
Anemia	5 216,43	AW 20/2018 [26]	38,30%	3,95%
Anoreksja	3 240,00	Koszt 30 dni żywienia dojelitowego EN (108 punktów/osobodzień)	0,00%	8,83%
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	27 489,94	Średnio 8,5 dni na oddziale intensywnej terapii	22,60%	0,00%
Biegunka	3 353,00	AW 186/2017 [32]	0,90%	5,36%
Zmęczenie	245,76	AWA OT.4351.30.2017 [52]	6,10%	0,00%
Neutropenia z gorączką	2 503,47	AE 131/2017 [48]	16,50%	0,00%
Hypokalemia	271,00	AWA OT.4351.30.2017 [52]	8,70%	0,00%
Hipofosfatemia	2 832,80	AE 131/2017 [48]	13,00%	0,00%
Niedociśnienie	0,00	Parametr kliniczny	8,70%	0,00%
Infekcja	1 924,00	AE 198/2014 [13]	0,00%	12,65%
Neutropenia	3 470,91	AWA OT.4351.21.2016 [51]	20,00%	48,58%
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0,00	Parametr kliniczny	33,90%	0,00%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0,00	Parametr kliniczny	27,80%	0,00%
Pyrexia	1 594,00	SS5F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	5,20%	0,00%
Zapalenie jamy ustnej	1 924,00	(infekcja) AE 198/2014 [13]	0,00%	6,56%
Trombocytopenia	2 858,17	AWA OT.4351.21.2016 [51]	12,20%	20,54%
Wymioty	714,33	(nudności) AE 186/2017 [32]	0,00%	9,88%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0,00	Parametr kliniczny	32,20%	0,00%
Średni koszt leczenia AEs/pacjenta [PLN] [^]			10 192,17	3 392,19

* W przypadku zmniejszonej liczby limfocytów lub wzrostu aktywności lipazy zgodnie z danymi AOTMiT przyjęto koszt 0,00 PLN. W zakresie pozostałych parametrów klinicznych postąpiono analogicznie i odstąpiono od przypisywania dodatkowych kosztów leczenia (tj. parametr kliniczny często związany z prowadzonym leczeniem, lecz niegenerujący dodatkowych kosztów w ramach hospitalizacji).

** W raporcie uwzględniono tylko zdarzenia pojawiające się z częstością większą, niż 5,00% [11]

[^] Obliczono, jako suma iloczynów kosztów poszczególnych AEs oraz odsetka pacjentów u których dochodzi do AEs

[Redacted text block]

1.6. Zestawienie kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Tabela 26. Wpływ wprowadzenia refundacji produktu Kymriah® na budżet NFZ

Rok	Liczba żyjących pacjentów z DLBCL*		[REDAKTOWANE]		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Scenariusz istniejący (chemioterapia)	Scenariusz nowy (Kymriah®)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
I rok	52	66	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
II rok	74	109	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
III rok	93	149	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
IV rok	112	188	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* Każdego roku do leczenia kwalifikuje się 95 chorych z DLBCL, stąd w kolumnach 2 i 3 przedstawiono liczbę żyjących chorych po zakończeniu danej terapii

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kymriah w ramach programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [REDAKTOWANE]

Równocześnie należy zauważyć, iż rokrocznie liczba żyjących pacjentów z DLBCL po zakończeniu leczenia znacząco wzrasta w przypadku zastosowania terapii produktem Kymriah® zamiast aktualnego schematu chemioterapii ratunkowej: odpowiednio o około 15 pacjentów w I roku refundacji, o 35 w II roku refundacji, 55 w III roku refundacji oraz 76 w IV roku refundacji (patrz kolumny 2 i 3 w Tabeli 26; w kalkulatorze *BIA_Kymriah_DLBCL.xlsx* dołączonym do niniejszej analizy nie zastosowano zaokrągleń).

1.8.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych zmiennych w modelu na wyniki analizy:

Scenariusz minimalny – przyjęto minimalną liczebność populacji docelowej 50 osób w skali roku zgodnie z oszacowaniami zaprezentowanymi w raporcie AOTMiT [6] przeprowadzonym w ramach oceny możliwości finansowania w ratunkowym dostępie do technologii lekových (RDTL) produktu Kymriah dla pacjentów z nawrotowym DLBCL. [REDAKTOWANE]

Scenariusz maksymalny - przyjęto maksymalną liczebność populacji docelowej 137 osób w skali roku zakładając, że 100% pacjentów spełniających kryterium ECOG 0-1, spełnia również wszystkie pozostałe kryteria a kwalifikujące do programu lekowego (patrz wiersz 4.1 w Tabeli 5). [REDAKTOWANE]

W Tabeli 27 zestawiono założenia przyjęte w analizie wrażliwości dotyczące liczebności populacji docelowej.

Tabela 27. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych – liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)*

Wariant analizy	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji
Analiza podstawowa	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 28 przedstawia wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego w poszczególnych wariantach.

Tabela 28. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Rok	Liczba żyjących pacjentów z DLBCL		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Scenariusz istniejący (chemioterapia)	Scenariusz nowy (Kymriah®)	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Kymriah® [PLN]			
I rok	52	66					
II rok	74	109					
III rok	93	149					
IV rok	112	188					
I rok	27	34					
II rok	39	57					
III rok	48	77					
IV rok	58	97					
I rok	74	94					
II rok	106	156					
III rok	133	212					
IV rok	160	267					

1.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Kymriah® należy do technologii medycznych CAR-T CD19, w której stosuje się autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19. Tisagenlecleucel jest więc autologiczną, immunokomórkową i wysoce zaawansowaną terapią przeciwnowotworową, która polega na genetycznym przeprogramowaniu własnych komórek (limfocyty T) pacjenta za pomocą transgeny kodującego receptor chimerycznego antygeny (CAR) w celu identyfikacji złośliwych i niezłośliwych komórek B wykazujących ekspresję CD19. Autologiczny materiał pobrany od pacjenta w czasie leukaferazy jest w laboratorium produkcyjnym wzbogacany w limfocyty T, które są następnie aktywowane/transdukowane, namnażane *ex vivo* do osiągnięcia docelowej dawki, a następnie kriokonserwowane przed wysłaniem do ośrodka zajmującego się leczeniem danego pacjenta i podane, co bardzo istotne, w postaci pojedynczej infuzji dożyłnej. Jest to szczególnie ważne w terapii pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy najczęściej są już po wielu etapach leczenia składających się z bardzo wielu infuzji leków oraz innych zabiegów diagnostycznych. Każdy kolejny schemat leczenia z dodatkowymi infuzjami stanowi bardzo duże obciążenie dla organizmu z powodu występowania toksyczności oraz przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Zastosowanie w tej grupie pacjentów produktu leczniczego Kymriah® pozwoli na ograniczenie terapii do pojedynczej infuzji dożyłnej [29].

Stosowanie nowatorskiej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem w leczeniu osób dorosłych DLBCL, oporną na leczenie, w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, cechuje się znakomicie lepszą efektywnością

kliniczną w stosunku do postępowania opartego na chemioterapii ratunkowej. Wykazano przewagę tisagenlecleucelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź ogółem oraz całkowita remisja). Warto również podkreślić, mimo braku danych porównawczych (brak wyników dla uwzględnionej terapii ratunkowej), iż zaobserwowano pozytywny, klinicznie istotny wpływ terapii tisagenlecleulem na parametry oceny jakości życia [29].

Znamiennym jest zwrócenie uwagi na fakt, iż pacjenci z oporną/nawrotową postacią DLBCL narażeni są na istotne klinicznie pogorszenie, jakości życia, przede wszystkim w zakresie przemieszczania się, emocji, samopielegnacji i bólu, co po części wynika z przedłużającej się choroby, często braku efektów leczenia, konieczności prowadzenia dalszej, zwykle bardziej intensywnej terapii i związanej z nią toksyczności oraz z kolejnymi zabiegami diagnostycznymi. Obecnie pacjenci z oporną/nawrotową DLBCL stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach pod względem poprawy i utrzymania jakości życia na oczekiwanym poziomie [29].

Wprowadzenie refundacji produktu Kymriah® w ramach nowej grupy limitowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach i innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Wymagane jest spełnienie specjalnych norm przez ośrodek włączony do programu lekowego w celu uzyskania certyfikatu umożliwiającego prowadzenie terapii CAR-T. Aktualnie jeden ośrodek w Polsce posiada już stosowny certyfikat, natomiast dwa pozostałe są w trakcie certyfikacji.

1.9.1. Aspekty społeczne i etyczne

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu Kymriah® podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	Pozytywny poprzez znaczące wydłużenie przeżycia pacjentów i tym samym ograniczenie konieczności sprawowania opieki nad chorym
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	Korzyść duża dla bardzo wąskiej grupy osób (około 95 osób w skali roku)
Technologia, jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	Tak, obecnie brak jest alternatywnych technologii lekowej dla pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL dających tak wielkie szanse na całkowite wyleczenie
Powodowanie problemów społecznych	Nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie możliwości terapii refundowanym produktem Kymriah® zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	Ograniczenie stygmatyzacji chorych poprzez poprawę przeżycia pacjentów przy równoczesnym pozytywnym wpływie na jego, jakość
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	Nie wywołuje lęku

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących pki lub rodzinnych	Nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	Refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach, z wyjątkiem wprowadzenia nowego programu lekowego. Aczkolwiek byłaby to pierwsza technologia tego typu, której obecność nie może zostać wykazania w hurtowni.
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	Analogicznie jak w ramach istniejącego programu dla chorych z DLBCL wymagana jest zgoda pacjenta na leczenie (pacjent musi uzyskać szczegółowa informacje o potencjalnych zagrożeniach wynikających z zastosowania najnowocześniejszej obecnie technologii w leczeniu DLBCL). W przypadku chorych pediatrycznych wymagana jest dodatkowo zgoda opiekuna.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	Nie dotyczy
Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	Pacjent musi zostać szczegółowo poinformowani w zakresie proponowanej nowoczesnej terapii CAR-T.

1.10. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację docelową stanowią dorośli z oporną/nawrotową DLBCL kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36]. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla czteroletniego horyzontu czasowego (lata 2021-2024).

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Kymriah® nie jest refundowany w ramach proponowanego programu lekowego w populacji docelowej dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, opomą na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Kymriah® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [36].

Wyniki analizy BIA

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kymriah w ramach programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* roczne wydatki płatnika

publicznego (budżet NFZ) [REDACTED]
[REDACTED]

Równocześnie należy zauważyć, iż rokrocznie liczba żyjących pacjentów z DLBCL po zakończeniu leczenia znacząco wzrasta w przypadku zastosowania terapii produktem Kymriah® zamiast aktualnego schematu chemioterapii ratunkowej: odpowiednio o około 15 pacjentów w I roku refundacji, o 35 w II roku refundacji, 55 w III roku refundacji oraz 76 w IV roku refundacji (patrz kolumny 2 i 3 w Tabeli 26; w kalkulatorze *BIA_Kymriah_DLBCL.xlsx* dołączonym do niniejszej analizy nie zastosowano zaokrągleń).

PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
 2. Analiza ekonomiczna - uzupełnienie do zlecenia 198/2014; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_CEA_2_014.09.26.pdf [data dostępu 03-01-2017]
 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, 052/2017; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/052/AW/052_AW_OT_4352_1_Trisenox_APL_CUA_2017.06.08.pdf [dostęp: 09.08.2018]
 4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/2016; Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I; Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AE.pdf
 5. Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-OT-4351-25/2014, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/201/AWA/201_AWA_OT-4351-25_MabThera_chloniaki_nieziarnicze_2014.10.23.pdf, [dostęp: 02.08.2018]
 6. AOTMiT; Raport Agencji OT.422.114.2020; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6489-303-2019-zlc>
 7. BIP AOTMiT; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php> [data dostępu 16-08-2018]
 8. Biuletyn informacyjny, POLTRANSPLANT nr 1 (25) Maj 2017 ISS 1428-0825, http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf [dostęp: 09.08.2018]
 9. Charakterystyka Produktu leczniczego Kymriah dostarczona przez zamawiającego
 10. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009;64(5):907-916.
-
-
13. Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – analiza ekonomiczna-uzupełnienie, 198/2014, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_CEA_2_014.09.26.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
 14. Długosz-Donecka M, Chłoniaki nieziarnicze o wysokim stopniu złośliwości - aktualizacja po ASH 2016 w San Diego
 15. Eksperci: przed nami kolejny przełom w leczeniu chorób nowotworowych; Nauka w Polsce, FUNDACJA PAP; <http://scienceinpoland.pap.pl/aktualnosci/news%2C32099%2Ceksperci-przed-nami-kolejny-przelom-w-leczeniu-chorob-nowotworowych.html>
 16. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use Kymriah, Assessment report, EMA/485563/2018
 17. Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczną, kod ICD-10 C.91.0, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-431-28/2013,
 18. Główny Urząd Statystyczny, www.demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx
 19. Harrysson S. et al., Incidence and Outcome of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Cohort of 3165 Patients in Sweden; <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper110672.html>
 20. Jurczak W. et al., The rationale for combination therapy in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: ten questions; 10.2217/fon-2018-0388
 21. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. ; <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html>
 22. Komunikaty DGL NFZ; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali>

23. Kowalczyk J., Ostra białaczka limfoblastyczna, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011.
24. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
25. Krawczyk-Kuliś M., Kyrzcz-Krzemień S., Ostra białaczka limfoblastyczna – postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych, © Borgis Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 585-591.
26. MAHTA, Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, 20/2018, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
27. Mały E., Przyborska M., Derwich K., Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednośrodkowe, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, nr 3, str. 507–512.
28. [REDACTED]
31. Nelarabina we wskazaniu ICD 10: C91.0 i C83.5. (OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA I CHONIAK NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY ROZLANY)- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-431-31/2014, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/180/RPT/180_RPT_OT_431_31_nelarabina_C91.0_C83.5_2014.08.27.pdf [dostęp: 02.08.2018].
32. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, Analiza ekonomiczna, 186/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
35. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://aotm.gov.pl/nowastrona/obwieszczenie-w-sprawie-taryf-swiadczen-gwarantowanych-w-rodzaju-w-rodzaju-opieka-paliatywna-i-hospicyjna/>
36. Projekt programu lekowego *Leczenie tisagenlecleualem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* – materiał dostarczony przez wnioskodawcę
37. Raport AOMiT nr: OT.4321.9.2017: *Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL*
38. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016 AOTMiT
39. Romejko-Jarosińska., Chłoniak rozlany z dużych komórek B DLBCL wyzwania w obliczu nawrotu choroby - doniesienia z Lugano; Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
41. Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Sustained disease control for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: an update analysis of JULIET, a global, pivotal, phase 2 trial of tisagenlecleucel, ASH 2018, poster 1684.
42. Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMoa1804980.
43. Seferyńska I, Ortowska E, Ejduk A, i wsp. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006. *Nauk Med.* 2007; t. 20, nr 7/8, s. 268-275. http://www.czytelniamedyczna.pl/2750_epidemiologia-zachorowan-na-ostre-bialaczki-u-ludzi-doroslych-w-polsce-w-latach.html, data dostępu 2015-06-25.

44. Statystyka JGP, NFZ, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>
45. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica*, 2006, 37, 2, str. 185-201
46. Sun W., Malvar J., Sposto R. i wsp. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study, *Leukemia*, 2018
47. Uchwała Nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2019 r.
48. WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, Analiza ekonomiczna, 131/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AWA/CUA_Venclvxto_post%20BCRi_v1.2_20171116.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
49. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.14.2016, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AWA/104_AWA_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
50. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.21.2016,
51. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.21.2016, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_2016.07.22.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
52. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.30.2017
53. Zając-Spychała O., Derwich K., Ciszak-Staśkiewicz I., i wsp. Porównanie wyników leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w latach 1994–2001 i 2002–2007, *NOWOTWORY* 2012, tom 62, nr. 2, s. 94–100.
54. Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 grudnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
55. Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 grudnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)
56. Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn. zm.)
57. Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)
58. Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
59. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
60. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 28 luty 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
61. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.)
62. Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

63. Zarządzenie NR 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
64. Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
65. Zawitkowska J., Odój T., Drabko K. i wsp. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report, *Pediatric Hematology and Oncology*, 2017

SPIS TABEL

Tabela 1. Wpływ wprowadzenia refundacji produktu Kymriah® na budżet NFZ	6
Tabela 2. Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z białaczką limfoblastyczną (wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna) na podstawie danych KRN [24].....	11
Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.0 w okresie 01.2011-05.2014 na podstawie danych NFZ.....	11
Tabela 4. Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na DLBCL w populacji osób dorosłych (>18 lat).....	12
.....	13
Tabela 6. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	15
Tabela 7. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	15
Tabela 8. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”.....	15
Tabela 9. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”.....	16
Tabela 10. Oszacowanie kosztu leukoferezy [58,38]	19
Tabela 11. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem tisagenlecleucelu (hospitalizacja rozpoczyna się chemioterapią limfodeplecyjną) w ramach programu lekowego	20
Tabela 12. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [34] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia limfodeplecyjna.....	20
Tabela 13. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną	20
.....	22
.....	22
.....	23
Tabela 17. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [34] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia ratunkowa	24
Tabela 18. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią ratunkową / cykl	25
Tabela 19. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym i pozostających w stanie remisji.....	25
Tabela 20. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT	26
Tabela 21. Koszt leczenia paliatywnego.....	26
Tabela 22. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	27
.....	29
.....	29
.....	30
Tabela 26. Wpływ wprowadzenia refundacji produktu Kymriah® na budżet NFZ	31
Tabela 27. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych – liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego <i>Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)</i>	31
Tabela 28. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych.....	32
Tabela 29. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	33