

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel./Fax: +48 12 2636 038

www.inar.pl

Produkt leczniczy Kymriah®
(tisagenlecleucel) w leczeniu 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 -
analiza wpływu na system ochrony
zdrowia



PIŚMIENNICTWO	38
SPIS TABEL	42

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[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
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>ang. acute lymphoblastic leukemia</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>ang. Health Technology Assessment</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (<i>ang. Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) wykonano w celu przedstawienia skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)* [37] umożliwiających leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z komórek B u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, którzy znajdują się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

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

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi 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 dzieci, młodzież i młodzi dorośli w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B (ICD-10 C91.0)*. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla czteroletniego horyzontu czasowego (lata 2021-2024).

W analizie porównanoskutki 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 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;
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Kymriah® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie produktem Kymriah® ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B (ICD-10 C91.0)*.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *MS Excel®* dołączonym do bieżącej analizy.

Oszacowanie populacji docelowej wykonano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących zapadalności na białaczkę limfoblastyczną w latach 1999-2017 (wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna), danych literaturowych

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

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kymriah w ramach programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)* roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

Równocześnie należy zauważyć, iż rokrocznie liczba żyjących pacjentów z B-ALL po zakończeniu leczenia znacząco wzrasta w przypadku zastosowania terapii produktem Kymriah® zamiast aktualnego schematu z wykorzystaniem blinatumomabu odpowiednio o 3 pacjentów w I roku refundacji, o 8 w II roku refundacji, 12 w III roku refundacji oraz 16 w IV roku refundacji (patrz kolumny 2 i 3 w Tabeli 30).

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 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 w ramach proponowanego programu lekowego **Leczenie *tisagenlecleucelem* ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)** [37].

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 [44] (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 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego **Leczenie *tisagenlecleucelem* ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)**[37].

Wpływ zmian założeń analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2013, 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 [8]:

- 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 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B kwalifikujący się do programu lekowego **Leczenie *produktem Kymriah®* ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B (ICD-10 C91.0)** [37].

Populacja docelowa w niniejszej analizie zawiera się w populacji zdefiniowanej w charakterystyce produktu leczniczego Kymriah® [8]. 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 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;
- **Scenariusza „nowego”**, zakładającego uzyskanie przez produkt Kymriah® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego **Leczenie *tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)***[37].

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 [8]:

- 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 [21].

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 [16]. 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 [21]. 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 [18]. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej.

Na podstawie danych zaczerpniętych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [17] białaczka limfatyczna (ICD - 10: C91) jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. Liczba za chorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W poniższej tabeli zaprezentowano całkowitą liczbę za chorowań 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-ŚRÓDBŁONKOWICA BIAŁACZKOWA
- C91.5 BIAŁACZKA DOROSŁYCH Z KOMÓREK T
- C91.7 INNA BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
- C91.9 BIAŁACZKA LIMFATYCZNA, NIE OKREŚLONA

Tabela 1. Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z białaczką limfoblastyczną (wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna) na podstawie danych KRN [17]

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)

W kolejnych tabelach przedstawiono alternatywny sposób oszacowania liczebności chorych z ALL w oparciu o polskie dane epidemiologiczne. Liczby zachorowań na ALL zostały obliczone na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (stan na 31.12.2017r.) [12], zbiorczo ujętych w poniższej tabeli.

Tabela 2. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dzieci (0-17 lat)

Źródło	Wartość	Liczba nowych zachorowań na ALL	Komentarz
Dane KRN [17]	Zapadalność na białaczkę limfoblastyczną 2,54/100 000	176 (2,54/100 000) × 6 920 652	-
Raport AOTM ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Erwinase; Erwinia L-asparaginaza) [11] Raport z 2013 roku.	Okolo 200 pacjentów rocznie	200	Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.
Styczyński 2006 [50]	6,2/100 000 dzieci/rok	93 6,2/100 000 × 1 507 380	W grupie wiekowej 2-5 lat
	2,7/100 000/dzieci/rok	56 2,7/100 000 × 2 065 610	W grupie wiekowej 5-9 lat
	1,6/100 000/dzieci/rok	30 1,6/100 000 × 1 862 458	W grupie wiekowej 10-14 lat
	Suma	179	
Zakres		176-200	
Średnia		185	

Tabela 3. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dorosłych (18-24)

Źródło	Wartość	Liczba nowych zachorowań na ALL	Komentarz
Dane KRN [17]	Zapadalność na białaczkę limfoblastyczną 0,65/100 000	19 $0,65/100\ 000 \times 2\ 976\ 033$	-
Dane z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z 2006r. [47]	0,5/100 000/rok	15 $0,5/100\ 000 \times 2\ 976\ 033$	-
Styczyński 2006 [50]	1-1,5/100 000	30-45 $1/100\ 000 \times 2\ 976\ 033$ $1,5/100\ 000 \times 2\ 976\ 033$	Stanowi ok. 20% ostrych białacek u dorosłych. ALL stanowi 1,1-1,2% wszystkich nowotworów
Zakres		15-45	
Średnia		27	

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 Raporcie Nr. AOTM-OT-431-31/2014 [25] wynosi około 3 000 rocznie (lata 2011-2013). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. 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.

Dodatkowe wskazanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kymriah® [8]: dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20-24 lat, 45/100 000 w wieku 60-64 lat do 112/100 000 w wieku 80-84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat [5]. Według opinii eksperta klinicznego (pismo z dnia 4 stycznia 2018 roku cytowane w Raporcie nr: OT.4321.9.2017: *Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL* [40]) liczba chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), nawrotowym (ICD-10 C83, C85.7) wynosi 2 200, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 1 736 (2017).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz minimalny				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3.3. Populacja, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę aktualnie produkt leczniczy Kymriah został zastosowany u jednego dziecka z ALL w Polsce.

Tabela 7. 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 lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)*).
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 8. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

1.4. Udziały w rynku

1.4.1. Scenariusz „istniejący”

Zgodnie z informacją od producenta produkt Kymriah® został zastosowany u jednego pacjenta (patrz rozdział 1.3.3), równocześnie brak informacji o kolejnych włączonych chorych do terapii, 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 z wykorzystaniem blinatumomabu, jako leczenie pomostowe do przeszczepu HSCT).

Tabela 9. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji
Blinatumomab	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
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 [24] oraz w oparciu o analizę problemu decyzyjnego [13] wydaje się wysoce prawdopodobne, iż w przypadku objęcia refundacją wszyscy pacjenci będą stosować w II 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 stosowany schemat z udziałem blinatumomabu, jako przykład terapii ratunkowej (tj. leczenia pomostowego do przeszczepu HSCT).

Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji	IV rok refundacji
Blinatumomab	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 [28]

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

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej
- Koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii

- Koszty komparatora (blinatumomab)
- 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 [30]*) oraz dane/wyceny Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]
kwiotwórczych komórek macierzystych,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.1.1. Koszt leukoferezy

W przypadku włączenia pacjenta do programu lekowego [38] 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 [41] 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 [72], stąd w ramach **kosztów leukoferezy** uwzględniono koszt świadczenia **5.53.01.0000003 Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)**.

Tabela 11. Oszacowanie kosztu leukoferezy [72,41]

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

1.5.1.2. Koszt chemioterapii pomostowej

Zgodnie z wynikami badań klinicznych tzw. pomostową chemioterapię wykonano u **87,2%** chorych przed podaniem produktu Kymriah [9], stąd w ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty schematu chemioterapii **Ida-FLAM** wraz z maksymalną **5-dniową** hospitalizacją w ramach programu lekowego (koszt **540,80 PLN** / osobodzień – patrz poniższa tabela) [70].


Tabela 12. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią pomostową w ramach programu lekowego

Świadczenie	Koszt / osobodzień [PLN]*	Maksymalny czas trwania hospitalizacji [dni]	Koszt hospitalizacji /pacjenta [PLN]
5.08.07.0000002 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80 PLN	5	2 704,00 PLN

*Przyjęto koszt 1,00 PLN za jednostkę rozliczeniową, stąd 540,80 punktów odpowiada 540,80 PLN/osobodzień

W obliczeniach kosztów chemioterapii uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [30] **rze czywiste koszty z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy za miligram danej substancji** z uwzględnieniem dopasowania opakowania leku (tj. optymalne opakowanie w celu minimalizacji strat leku).

Tabela 13. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [30]

Nazwa, postać, dawka leku i kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba miligramów substancji czynnej w opakowaniu	Wysokość limitu/mg [PLN]
 Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 05909990640188	8,84	8,84	100	0,0884

Nazwa, postać, dawka leku i kod EAN		Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba miligramów substancji czynnej w opakowaniu	Wysokość limitu/mg [PLN]
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 05909990181216	44,23	44,23	500	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, 05909990181223	88,45	88,45	1 000	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml, 05909990624935	176,90	176,90	2 000	0,0885
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol. z prosz., 05909990314614	87,32	87,32	1 000	0,0873
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. z prosz. + 1 amp. z rozp., 05909990154715	11,58	11,58	100	0,1158
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol. z prosz. (+ rozp.), 05909990314515	43,86	43,86	500	0,0877
Idarubicini hydrochlor.	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.po 10 ml, 05909990236213	776,44	776,44	10	77,6440
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.po 5 ml, 05909990236114	416,09	416,09	5	83,2180
Cyclophospamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.po 75 ml, 05909990241019	57,71	57,71	1 000	0,0577
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml, 05909990240913	15,31	11,54	200	0,0577
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 5 ml, 05909990776115	21,55	21,55	100	0,2155
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml, 05909990776214	43,09	43,09	200	0,2155
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol.po 20 ml, 05909990776313	86,18	86,18	400	0,2155
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 2,5 ml, 05909990776016	12,93	12,93	50	0,2586
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 05909991233297	31,64	31,64	200	0,1582
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, 05909991233303	63,39	63,39	400	0,1585
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 05909991198121	12,47	12,47	100	0,1247

* Kolorem pomarańczowym oznaczono opakowania optymalne w zakresie koniecznej dawki dla pacjenta, jak i kosztu NFZ za miligram danej substancji czynnej

Tabela 14. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią pomostową zgodnie z danymi z modelu [9]

Substancja	Schemat dawkowania	Liczba mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie [PLN]	Liczba opakowań /infuzję**	Całkowity koszt leków [PLN]
Fludarabina	Infuzja dożylna 30 mg/m ² na dobę w 100 ml 0,9% chlorku sodu przez 30 minut (5 dawek)	38,00	5	73,68 [^]	1,00	5 423,01
Cytarabina	Infuzja dożylna 2 g/m ² na dobę w 500 ml 0,9% chlorku sodu przez 4 godziny (5 dawek)	2 533,38	5	87,32	3,00	
Idarubicyna	Dożylny bolus 8 mg/m ² na dobę (3 dawki)	10,13	3	416,09	3,00	

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnej substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,27 m²

** W obliczeniach uwzględniono tylko i wyłącznie rzeczywiste koszty ponoszone przez świadczeniodawców i NFZ (tj. bez uwzględnienie strat w zakresie podawanych leków, z uwagi na brak możliwości wykorzystania całej dawki zawartej w opakowaniu).

^ 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 dożyłnej, 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 (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku)

1.5.1.3. 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 ≤ 1000 krwinek/ μ l.

Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać **po 2 do 14 dni** od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłynę ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi > 1000 krwinek/ μ l, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.

Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to: Fludarabina (30 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 4 dni) i cyklofosfamid (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 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 schemat Cytarabina (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni) i etopozyd (150 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny).

Zgodnie z wynikami badań klinicznych w analizie przyjęto, że u **94,94%** pacjentów zastosuje się **schemat 1** (fludarabina + cyklofosfamid), natomiast u **1,27%** **schemat 2** (cytarabina + etopozyd). Dodatkowo uwzględniono podejście wysoce konserwatywne zakładające, że 100% chorych jest hospitalizowanych przez **średnio 20,15 dni** (koszt **540,80 PLN / osobodzień**) w celu podania chemioterapii limfodeplecyjnej (w badaniu ELIANA tylko 53 spośród 79 chorych tj. 67,09% wymagało hospitalizacji przez **średnio 20,15 dni**, reszta otrzymała chemioterapię ambulatoryjnie [9]).

Tabela 15. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią limfodeplecyjną w ramach programu lekowego

Świadczenie	Koszt / osobodzień [PLN]*	Średni czas trwania hospitalizacji [dni]	Koszt hospitalizacji /pacjenta [PLN]
5.08.07.0000002 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80 PLN	20,15	10 897,63

*Przyjęto koszt 1,00 PLN za jednostkę rozliczeniową, stąd 540,80 punktów odpowiada 540,80 PLN/osobodzień

Tabela 16. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną

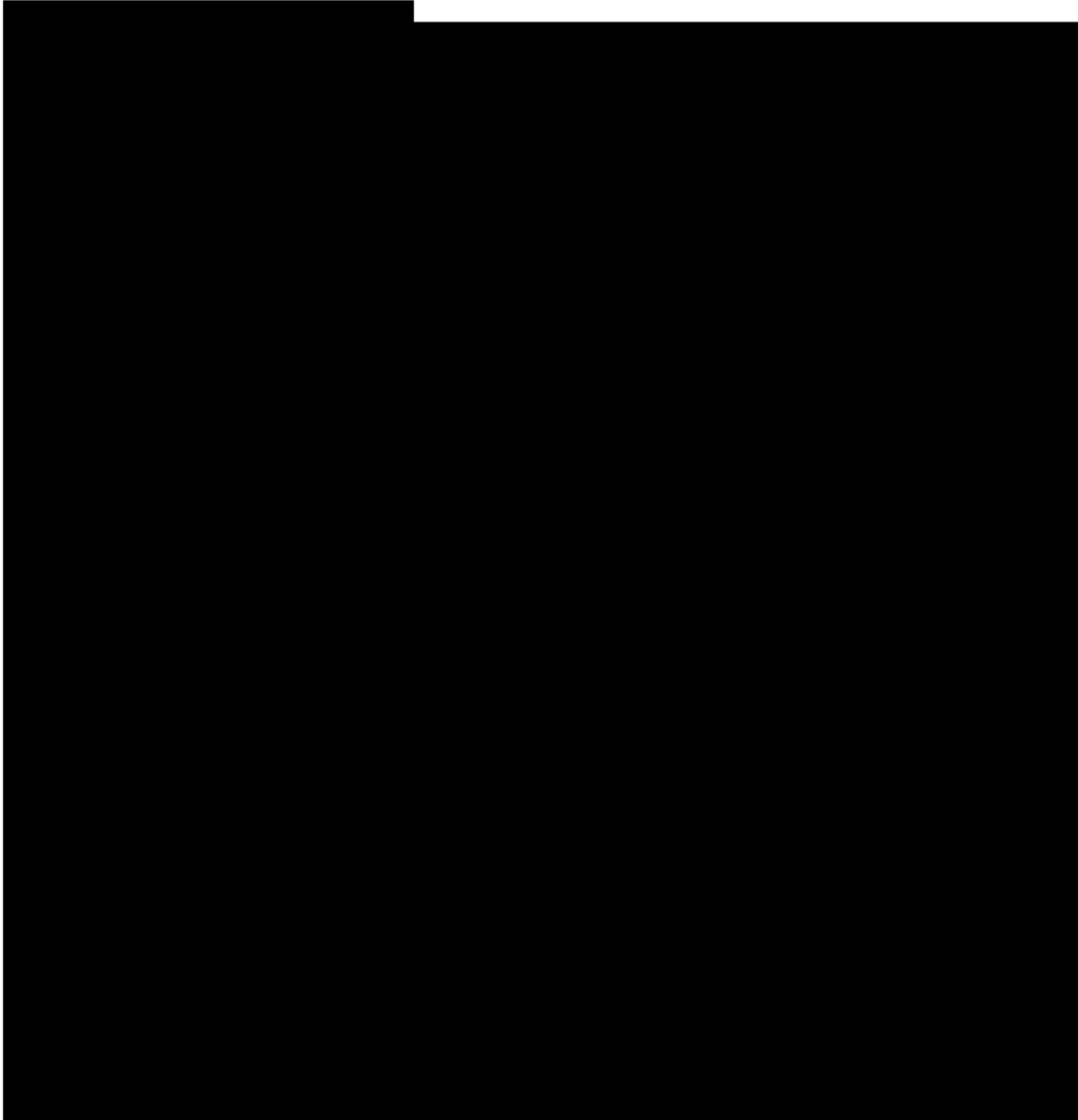
	Substancja	Schemat dawkowania	Liczba mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie / fiolkę [PLN]	Liczba opakowań /infuzję**	Całkowity koszt leków [PLN]
Schemat 1	Fludarabina	30 mg/m ² pc. dożylnie na dobę przez 4 dni	38,00	4	73,68 [^]	1,00	410,14
	Cyklofosfamid	500 mg/m ² dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny	633,35	2	57,71	1,00	
Sc 2	Cytarabina	500 mg/m ² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni	633,35	2	87,32	1,00	249,46

	Substancja	Schemat dawkowania	Liczba mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie / fiolkę [PLN]	Liczba opakowań /infuzję**	Całkowity koszt leków [PLN]
Schemat 1	Fludarabina	30 mg/m ² pc. dożylnie na dobę przez 4 dni	38,00	4	73,68 [^]	1,00	410,14
	Cyklofosfamid	500 mg/m ² dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny	633,35	2	57,71	1,00	
	Etopozyt	150 mg/m ² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny	190,00	3	12,47	2,00	

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnych substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,27 m²

** W obliczeniach uwzględniono tylko i wyłącznie rzeczywiste koszty ponoszone przez świadczeniodawców i NFZ (tj. bez uwzględnienie strat w zakresie podawanych leków, z uwagi na brak możliwości wykorzystania całej dawki zawartej w opakowaniu).

[^] 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 dożylnej, 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 (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku) – patrz Tabela 13



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

17) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4)	

1.5.2. Koszty komparatora – blinatumomab

Blinatumomab jest aktualnie refundowany u osób dorosłych z ALL w ramach programu lekowego [30] oraz u dzieci z ALL w ramach RDTL [34], stąd koszt produktu Blincyto zawierającego blinatumomab przyjęto zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ [30] (młodzi pacjenci w ramach RDTL mogą otrzymać blinatumomab po cenie nie wyższej niż wysokość limitu finansowania, świadczeniodawca może rozliczyć faktycznie poniesione koszty leku, tj. zgodne z przedstawioną fakturą) [34].

Tabela 20. Wyznaczenie kosztu NFZ produktu Blincyto (blinatumomab) w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia

Nazwa, postać, dawka leku i kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Blincyto, proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol.prosz. + 1 fiol.roztw.	10 788,70	11 328,14	11 328,14	bezpłatny	0,00

Analogicznie jak autorzy modelu [9] wykorzystano dane z badania klinicznego Stackelberg 2016 [71] w celu wyznaczenia odsetka pacjentów otrzymujących pełny cykl terapii:

- 1 cykl: 95,71% chorych
- 2 cykl: 31,43%
- 3 cykl: 10%
- 4 i 5 cykl: 4,29%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów aktualnie stosowanego schematu terapeutycznego z wykorzystaniem blinatumomabu.

Tabela 21. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów blinatumomabem

Cykl leczenia	Schemat dawkowania	Ilość mg w jednej infuzji [mg]*	Liczba infuzji/cykl	Odsetek pacjentów w danym cyklu	Liczba opakowań /infuzję	Koszt leku w danym okresie [PLN]**
1 cykl: 1-7 dni	5 mcg/m ² /dzień	6,33	7	95,71%	1,00	79 296,98
1 cykl: 8-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	21	95,71%	1,00	237 890,94
2 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	31,43%	1,00	317 187,92
3 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	10,00%	1,00	317 187,92
4 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	4,29%	1,00	317 187,92
5 cykl: 1-28 dni	15 mcg/m ² /dzień	19,00	28	4,29%	1,00	317 187,92
Łączny koszt blinatumomabu [PLN]^						462 188,11

* Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie schematu dawkowania oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,27 m²

** Obliczono, jako iloczyn: *liczby infuzji na cykl* x *odsetka pacjentów leczonych w danym cyklu* x *liczba opakowań w pojedynczej infuzji* x *koszt opakowania produktu Blincyto* (tj. kolumna 4 x kolumna 5 x kolumna 6 x koszt NFZ/opakowanie)

^ Wyznaczono, jako suma iloczynów kolumny 5 oraz kolumny 7 (tj. odsetka pacjentów leczonych w danym cyklu oraz kosztu leku w danym cyklu)

Koszt hospitalizacji pacjenta leczonego blinatumomabem wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia **5.08.05.0000174 hospitalizacja hematologiczna u dzieci / zakwaterowanie**: po 891,40 punktów dla pierwszych 3 dni oraz po 835,54 punktów dla 4 każdego kolejnego dnia hospitalizacji [70]. Średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [14].

Tabela 22. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem schematu z wykorzystaniem blinatumomabu

Cykl leczenia	Koszt osobodnia hospitalizacji [PLN]	Liczba dni hospitalizacji / cykl leczenia*	Koszt hospitalizacji / cykl [PLN]**	Odsetek pacjentów w danym cyklu	Średni koszt hospitalizacji na cykl [PLN]^
1 cykl: 1-28 dni	891,40 PLN od 1 do 3 dnia oraz 835,54 PLN od 4 dnia	28	23 562,22	95,71%	22 552,41
2 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	31,43%	7 405,27
3 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	10,00%	2 356,22
4 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	4,29%	1 009,81
5 cykl: 1-28 dni		28	23 562,22	4,29%	1 009,81
Średni koszt hospitalizacji / pacjenta leczonego schematem z użyciem blinatumomabu [PLN]^^					34 333,52

* Wyznaczono, jako liczba infuzji w danym cyklu leczenia (po każdym cyklu następuje 14 dniowa przerwa w leczeniu, w modelu założono konserwatywnie, że pacjent zostaje wypisany ze szpitala na ten okres)

** Obliczono, jako iloczyn: *liczby dni hospitalizacji na cykl* oraz *kosztu osobodnia (dla pierwszych 3 dni po 891,40 PLN, dla pozostałych po 835,54 PLN)*

^ Wyznaczono, jako suma iloczynów kolumny 4 oraz 5 (tj. kosztu 28 dniowej hospitalizacji oraz odsetka pacjentów leczonych w danym cyklu)

^^ Suma wartości w kolumnie szóstej

1.5.2.1. Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem z wykorzystaniem blinatumomabu

W oparciu o analizę autorów modelu [9] przyjęto liczbę badań wykonywanych u chorych poddanych leczeniu schematem z wykorzystaniem blinatumomabu i pozostających w stanie remisji. Uwzględniono koszty badań MRD/płynu mózgowo-rdzeniowego, jako świadczenia 504 (886,00 PLN) oraz koszt konsultacji hematologicznej, jako wizyty specjalistycznej W13 (129,00 PLN) [74,71]. Warto zwrócić uwagę, iż uwzględniony w modelu koszt monitorowania leczenia blinatumomabem jest znacznie niższy niż w aktualnie istniejącym programie lekowym B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną dla osób dorosłych (ryczałt roczny: 9 196,80 PLN [70]).

Tabela 23. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem z wykorzystaniem blinatumomabu 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	12	4	2	2
Diagnostyka MRD polegająca na wykonaniu biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, następnie przeprowadzeniu cytometrii przepływowej (markery CD19, zliczanie komórek B);	886,00	1	0	0	0
Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez wykonanie punkcji lędźwiowej;	886,00	1	0	0	0
Koszt roczny badań [PLN]		2 546,00	516,00	258,00	258,00

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

1.5.2.2. Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT)

W niniejszej analizie w oparciu o wyniki głównego badania Stackelberg 2016 [48] przyjęto, że u **35,7%** (=25/70) chorych dochodzi do wykonania transplantacji, natomiast u pozostałych zostaje zastosowana dodatkowa opcja terapeutyczna. W przypadku Kymriah przyjęto, że u **17,5%** (=35/200) chorych u których poddano produkt dochodzi do przeszczepu [38].

Wycenę punktową poszczególnych świadczeń (S21/PZS01, S22/PZS02 oraz S23/PZ03) 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 [72] 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 ALL w ramach grup S22 oraz S23 wynosiła odpowiednio **38 oraz 43 dni** (w przypadku grupy S21 nie wskazano mediany dla ALL, natomiast mediana u dzieci i osób dorosłych poniżej 40 roku życia wynosiła odpowiednio 28 i 25 dni), stąd w przypadku grup **PZS02** oraz **PZS03** doliczono koszty osobodni ponad przewidziany limit 30 dni hospitalizacji: odpowiednio 8 oraz 13 osobodni (patrz tabela poniżej).

Tabela 24. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT

JGP**	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa – hospitalizacja**	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie [PLN]
S21/ PZS01	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych / (<18 r.ż.)**	Hospitalizacja maks. do 30 dni	55 702	55 702,00
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	835	
S22/ PZS02	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA / (<18 r.ż.)**	Hospitalizacja maks. do 30 dni	131 068	137 748,00
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	835	
S23/ PZS03	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego / (<18 r.ż.)**	Hospitalizacja maks. do 30 dni	262 079	272 934,00
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	835	

* Przyjęto koszt 1 PLN za jednostkę rozliczeniową

** Zgodnie z wyjątkową charakterystyką pacjentów przyjęto rozliczenie w ramach grup dla dzieci (tj. <18 r.ż.) PZS01 – 03 (Uwaga: brak różnic w wycenie pomiędzy grupami dla dorosłych i dzieci)

Rozkład pacjentów ze względu na rodzaj dawcy przy przeszczepie przyjęto zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi POLTRANSPLANT [7] dla ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) za rok 2018:

- autotransplantacji dokonano u 4 pacjentów, co stanowi 2,94% wszystkich chorych na ALL u których dokonano przeszczepu
- alotransplantacji od dawcy rodzinnego wykonano u 32 pacjentów (23,54%)
- alotransplantacji od dawcy niespokrewnionego i dawcy haploidentycznego dokonano u 100 pacjentów (73,53%).

Po uwzględnieniu powyższego rozkładu pacjentów ze względu na rodzaj dawcy średni koszt przeszczepu **HSCT** wyniósł **234 736,35 PLN** (=2,94% x 55 702,00 PLN + 23,54 % x 137 748,00 PLN + 73,53% x 272 934,00 PLN).

W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy (grupa PZS03/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 **14 705,88 PLN** (=20 000,00 PLN x 73,53%).

Koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego po przeprowadzonym przeszczepie alloSCT przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną do zlecenia 104/2016 dla leku Iclusig (stosowanego u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatyningu albo z obecnością mutacji T3151 [4]) na poziomie: **41 111 PLN** w I roku oraz **25 469 PLN** w II roku po przeszczepie.

1.5.3. Koszty leczenia paliatywnego

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 hospicjum domowym dla dzieci** (15.2181.027.02) [75].

Tabela 25. Koszt leczenia paliatywnego

Nazwa zakresu świadczeń	Taryfa	Koszt świadczenia bazowego [PLN]	Koszt/osobodzień [PLN]*	Liczba dni opieki	Całkowity koszt opieki paliatywnej/pacjent [PLN]
<i>Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci</i>	1,60	56,19 PLN	89,904 PLN	30,42	2 734,58 PLN

* Obliczono, jako iloczyn kosztu świadczenia bazowego (56,19 PLN [32]) oraz ustalonej taryfy

1.5.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o badania kliniczne ELIANA [23] oraz Stackelberg 2016 [48] autorzy modelu [9] wyznaczyli odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (AEs; patrz poniższa tabela). Koszty leczenia AEs wyznaczono bazując na zidentyfikowanych w *Biuletynie Informacji Publicznej* AOTMiT [6] 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 [72] dedykowanych specjalnie dla dzieci i/lub związanych bezpośrednio z leczeniem AEs.

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs [PLN]	Uwagi/źródło danych	Częstość występowania [%]**	
			Kymriah [23]	Blinatumomab [48]
Anemia	5 216,43	AW 20/2018 [20]	11,39%	35,71%
Encefalopatia	2 451,00	<i>A58 Encefalopatia</i>	5,06%	0,00%
Hiperglikemia	2 763,40	AE 131/2017 [58]	5,06%	0,00%
Hipofosfatemia	2 832,80	AE 131/2017 [58]	11,39%	0,00%
Hipokalcemia*	0,00	Parametr kliniczny	6,33%	0,00%
Hipoksja (niedotlenienie)	2 835,00	<i>D52 Niewydolność oddechowa</i>	20,25%	0,00%
Hypogammaglobulinaemia	886,00	<i>S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni</i>	7,59%	0,00%
Hypokalemia	271,00	AWA OT.4351.30.2017 [65]	13,92%	17,14%
Leukocytopenia	3 493,34	AWA OT.4351.21.2016 [64]	0,00%	10,00%
Nadciśnienie*	0,00	Parametr kliniczny	5,06%	5,71%
Neutropenia	3 470,91	AWA OT.4351.21.2016 [64]	11,39%	17,14%
Neutropenia z gorączką	2 503,47	AE 131/2017 [58]	34,18%	17,14%
Niedociśnienie*	0,00	Parametr kliniczny	20,25%	0,00%
Obrzęk płuc	2 756,00	AE 198/2014 [10]	8,86%	0,00%
Ostra niewydolność nerek	4 634,00	<i>P18 Choroby nerek z niewydolnością nerkową</i>	10,13%	0,00%

Pyrexia	1 594,00	S55F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	13,92%	14,29%
Tachypnoe, tachypnoë	2 835,00	D52 Niewydolność oddechowa	5,06%	0,00%
Trombocytopenia	2 858,17	AWA OT.4351.21.2016 [64]	11,39%	21,43%
Zespół uwalniania cytokine	22 874,87	Obliczenia poniżej w oparciu o średnią liczbę dni w OAI w grupie interwencji	48,10%	5,71%
Zmniejszenie liczby białych krwinek*	0,00	Parametr kliniczny	21,52%	10,00%
Zmniejszono liczbę limfocytów*	0,00	Parametr kliniczny / AW 20/2018 [20]	18,99%	0,00%
Zmniejszono liczbę neutrofilów*	0,00	Parametr kliniczny	26,58%	12,86%
Zmniejszono liczby płytek krwi*	0,00	Parametr kliniczny	18,99%	14,29%
Zmniejszony apetyt	33,00	AE 186/2017 [26]	15,19%	0,00%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	3 353,00	AE 186/2017 [26]	8,86%	15,71%
Zwiększona aminotransferaza asparaginowa	3 353,00	AE 186/2017 [26]	13,92%	11,43%
Zwiększona bilirubina we krwi*	0,00	Parametr kliniczny	11,39%	0,00%
Średni koszt leczenia AEs/pacjenta [PLN]^			16 277,67	6 308,25

* 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 przypisywani 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% [9]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]					
		[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza podstawowa							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]					
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.7. Zużycie zasobów

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 29.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach, oszacowano koszt całkowity leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2021-2024. Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS® Office Excel (*BIA_Kymriah_pB-ALL.xlsx* dołączonym do bieżącej analizy). Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL, w przypadku uwzględnienia minimalnych cen leków dla schematów chemioterapii z Obwieszczenia MZ [30] oraz danych DGL NFZ.

Tabela 30. Wpływ wprowadzenia refundacji produktu Kymriah® na budżet NFZ

Rok	[Redacted]		[Redacted]		Scenariusz nowy		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
IV rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* Każdego roku do leczenia kwalifikuje się 13 chorych z B-ALL, 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 ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)* roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

zakwalifikowanych do programu lekowego otrzyma infuzje Kymriah (tj. 12 pacjentów = 83,7% x 15; patrz Tabela 29).

W Tabeli 31 zestawiono założenia przyjęte w analizie wrażliwości dotyczące liczebności populacji docelowej.

Tabela 31.

Tabela 32 przedstawia wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego w poszczególnych wariantach.

Tabela 32. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Rok	Liczba żyjących pacjentów z B-ALL		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Scenariusz istniejący (blinatumo mab)	Scenariusz nowy (Kymriah®)	Łączne koszty [PLN]		Łączne koszty [PLN]		
Analiza podstawowa							
I rok							
II rok							
III rok							
IV rok							
							
I rok							
II rok							
III rok							
IV rok							
							
I rok							
II rok							
III rok							
IV rok							

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 transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (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 dożylniej**. Jest to szczególnie ważne w terapii pacjentów z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną, 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 dożylniej [24].

Stosowanie nowatorskiej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, cechuje się znakomicie lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego terapię ratunkową (schemat z użyciem blinatumomabu ± HSCT). Wykazano przewagę tisagenlecleucelelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzeń, odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź ogółem oraz całkowita remisja) oraz czas trwania remisji. Warto również podkreślić, mimo braku danych porównawczych (brak wyników dla uwzględnionej terapii ratunkowej), iż zaobserwowano pozytywny, klinicznie istotny wpływ terapii z tisagenlecleucelem na parametry oceny jakości życia [24].

Znamiennym jest zwrócenie uwagi na fakt, iż pacjenci z oporną/nawrotową postacią B-ALL narażeni są na istotne klinicznie pogorszenie, jakości życia, przede wszystkim w zakresie przemieszczania się, emocji, samopielęgnacji 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 ostrą białaczką limfoblastyczną stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach pod względem poprawy i utrzymania jakości życia na oczekiwanym poziomie [24]. Równocześnie zastosowanie rozważanej nowoczesnej terapii tisagenlecleucelem w sposób istotny wpływa pozytywnie nie tylko na jakość życia młodych pacjentów, lecz również poprawia jakość życia ich opiekunów.

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 innych niż ochrona zdrowia, lecz wręcz przeciwnie – wyleczenie dzieci umożliwi im kontynuację edukacji i tym samym możliwość podjęcia pracy i zwiększenia produktu krajowego brutto.

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.

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 33. 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 przez rodziców/opiekunów
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 13 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 B-ALL 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 i ich opiekunów 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 umożliwiając prawidłowy rozwój zwłaszcza wśród dzieci z B-ALL
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	Nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci 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 istniejących programów dla chorych z ALL wymagana jest zgoda pacjenta lub opiekuna na leczenie (pacjent musi uzyskać szczegółowa informacje o potencjalnych zagrożeniach wynikających z zastosowania najnowocześniejszej obecnie technologii w leczeniu B-ALL). 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 uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	Zarówno pacjent, jak i jego opiekun prawny muszą 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 dzieci, młodzież i młodzi dorośli w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B kwalifikujący się do programu lekowego **Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)** [37]. 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 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;
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Kymriah® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego **Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)** [37].

Wyniki analizy BIA

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kymriah w ramach programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)* roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [REDACTED]

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

PIŚMIENNICTWO

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
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_201_7.06.08.pdf
4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/2016; Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną 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. BIP AOTMiT; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php>
7. Biuletyn informacyjny, POLTRANSPLANT nr 2 (28) Lipiec 2019; ISS 1428-0825, http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf
8. Charakterystyka Produktu leczniczego Kymriah dostarczona przez zamawiającego
[REDAKTOWANE]
10. 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]
11. Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-431-28/2013,
12. Główny Urząd Statystyczny, www.demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx [data dostępu: 16.08.2018]
[REDAKTOWANE]
14. Informator o zawartych umowach NFZ; <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
15. Komunikaty DGL NFZ; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali> [data dostępu 23-01-2018]
16. Kowalczyk J., Ostra białaczka limfoblastyczna, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011.
17. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>, [dostęp: 29.04.2020]
18. Krawczyk-Kuliś M., Kyrz-Krzemień S., Ostra białaczka limfoblastyczna – postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych, © Borgis Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 585-591.
19. Lin JK et al., Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0642 Journal of Clinical Oncology - published online before print September 13, 2018.
20. 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](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]
21. 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.
22. Materiały otrzymane od firmy Novartis – data on file.

23. Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Qayed, M. (2018). Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439-448. [badanie ELIANA (B2202)]
- [REDAKTED]
25. 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].
26. 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]
- [REDAKTED]
- [REDAKTED]
29. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017, <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20190001040/O/M20191040.pdf>
30. 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.
31. 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.
32. 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/>
33. 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/>
34. Opinia nr 60/2019 z dnia 31 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/140/REK/BP_Rdtl_60_2019_Blincyto.pdf
35. Oskarsson T., Soderhall S., Arvidson J. i wsp. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome, *haematologica* 2016, tom 101 (1): 68-76.
36. Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9757):2009-2017.
37. Projekt programu lekowego *Leczenie tisagenlecleulem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)*
38. Projekt programu lekowego *Leczenie tisagenlecleulem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)* – materiał dostarczony przez wnioskodawcę
39. Rae C., Furlong W., Feeny D., et al. Health Status and Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Cancer Clinical Trials: An Examination of the DFCl 00-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol, *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;00:000–000), 2018
40. Raport AOMTiT nr: OT.4321.9.2017: *Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL*
41. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016 AOTMiT
42. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016 AOTMiT

43. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med.* 2002;21(15):2175-2197.
44. 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.
45. 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
46. Schlenk RF, Döhner H, Döhner K, et al. Event-Free Survival Is a Surrogate for Overall Survival in Patients Treated for Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2015;126(23):3744-3744.
47. Seferyńska I, Orłowska 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.
48. Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(36):4381-4389.
49. Statystyka JGP, NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [data dostępu: 20-03-2020r.]
50. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica*, 2006, 37, 2, str. 185-201
51. Summary of opinion (initial authorisation) EMA/CHMP/289459/2018; Kymriah (tisagenlecleucel); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
52. 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
53. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis. *Cancer* 2003;97:592-600.
54. The York Report. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. 2016; <http://docplayer.net/18693201-Exploring-the-assessment-and-appraisal-of-regenerative-medicines-and-cell-therapy-products.html>.
55. 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 z późn. zm.).
56. Van Litsenburg R.R.L., Huisman J., Raat H., et al., Health-related quality of life and utility scores in short-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia, *Qual Life Res* (2013) 22:677–681, 2012
57. Van Litsenburg R.R.L., Kunst A., Huisman J., et al., Health Status Utilities in Pediatrics: A Systematic Review of Acute Lymphoblastic Leukemia, *Medical Decision Making/January* 2014
58. WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, Analiza ekonomiczna, 131/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AW/CUA_Venclyxto_post%20BCRi_v1.2_20171116.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
59. WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, Analiza ekonomiczna, 131/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AW/CUA_Venclyxto_post%20BCRi_v1.2_20171116.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
60. Whittington MD. Et al., Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia; *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2530
61. 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]
62. 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,

63. 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]
64. 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]
65. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.30.2017
66. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.30.2017
67. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017 [Available from <http://www.nicedsu.org.uk>]
68. Wright M.J., Galea V., Barr R.D., Proficiency of Balance in Children and Youth Who Have Had Acute Lymphoblastic Leukemia, *Phys Ther.* 2005;85:782–790.
69. 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.
70. 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 póź. zm.)
71. 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 póź. zm.)
72. 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
73. 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 chemioterapia
74. 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
75. 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
76. 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. Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z białaczką limfoblastyczną (wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna) na podstawie danych KRN [17].....	10
Tabela 2. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dzieci (0-17 lat).....	10
Tabela 3. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną w populacji dorosłych (18-24).....	11
Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.0 w okresie 01.2011-05.2014 na podstawie danych NFZ.....	11
Tabela 5. Populacja docelowa pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana	13
Tabela 6. Populacja docelowa pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana – analiza wrażliwości	14
Tabela 7. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	14
Tabela 8. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	15
Tabela 9. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”.....	15
Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”.....	15
Tabela 11. Oszacowanie kosztu leukoferezy [72,41]	19
Tabela 12. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią pomostową w ramach programu lekowego.....	19
Tabela 13. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [30].....	19
Tabela 14. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią pomostową zgodnie z danymi z modelu [9]	20
Tabela 15. Koszty hospitalizacji związanej z chemioterapią limfodeplecyjną w ramach programu lekowego.....	21
Tabela 16. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną.....	21
Tabela 17. Kalkulacja kosztu jednostkowego produktu leczniczego Kymriah®	23
Tabela 18. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem produktu Kymriah® w ramach programu lekowego	24
Tabela 19. Oszacowanie kosztu diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego dla produktu Kymriah®	24
Tabela 20. Wyznaczenie kosztu NFZ produktu Blincyto (blinatumomab) w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia	26
Tabela 21. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów blinatumomabem	26
Tabela 22. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem schematu z wykorzystaniem blinatumomabu	27
Tabela 23. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem z wykorzystaniem blinatumomabu i pozostających w stanie remisji.....	27
Tabela 24. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT	28
Tabela 25. Koszt leczenia paliatywnego.....	29
Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	29
Tabela 27. Koszty roczne terapii w przeliczeniu na pacjenta (w oparciu o wyniki modelu CUA [28])	31
Tabela 28. Liczba pacjentów z populacji docelowej w zależności od zastosowanej terapii	31
Tabela 29. Zużycie zasobów – liczba przeprowadzonych procedur z wykorzystaniem produktu Kymriah®.....	32
Tabela 30. Wpływ wprowadzenia refundacji produktu Kymriah® na budżet NFZ	33

Tabela 31. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych.....	34
Tabela 32. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	34
Tabela 33. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	36