

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 2.0



AKSYKABTAGEN CYLOLEUCEL (YESCARTA®) W TERAPII NAWROTOWYCH LUB OPORNYCH NA LECZENIE CHŁONIAKÓW ROZLANEGO Z DUŻYCH KOMÓREK B



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 9 października 2020 roku

W dniu 11 lutego 2021 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.53.2020.TI.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	10
1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna	10
1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej	11
1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej	11
1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	11
1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	12
1.4. Założenia analizy	12
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	14
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	14
2.2. Forma analizy	15
2.3. Perspektywa analizy	15
2.4. Horyzont czasowy analizy	15
2.5. Populacja docelowa	16
2.6. Rozpowszechnienie terapii	23
2.6.1. Scenariusz istniejący	23
2.6.2. Scenariusz nowy	24
2.7. Charakterystyka pacjentów	25
2.8. Koszty	25
2.8.1. Koszt produktu Yescarta®	25
2.8.2. Pozostałe koszty	26
2.9. Analiza wrażliwości	28
3. WYNIKI ANALIZY	30
3.1. Populacja docelowa	30
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym	30
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	31
3.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS	31
3.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS	32

3.4. Wydatki inkrementalne.....	32
3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS.....	32
3.4.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS.....	33
3.5. Podsumowanie.....	33
4. WNIOSKI	35
5. OGRANICZENIA.....	36
6. DYSKUSJA	37
7. BIBLIOGRAFIA	38
8. SPIS ELEMENTÓW	40
Spis tabel.....	40
Spis wykresów.....	40
9. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	41
ANEKS A.....	43
A.1. Analiza wrażliwości	43
A.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka	43
A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka	44
A.1.3. Podsumowanie	45
ANEKS B.....	46
B.1. Epidemiologia – strategia wyszukiwania.....	46

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autogenic Stem Cell Transplantation</i>)
allo-SCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Stem Cell Transplantation</i>)
AXI-CEL	Aksykabtagen cyloleucel (<i>Axicabtagene Ciloleuce</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HGBCL	Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (<i>High Grade B-cell Lymphoma</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina (<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)

PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PIX	Piksantron (<i>Pixantrone</i>)
PMBCL	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (<i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i>)
PL	Program Lekowy
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
TFL	Transformowany chłoniak grudkowy (DLBCL powstały w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego) (<i>Transformed Follicular Lymphoma</i>)
TIS	Tisagenlecleucel
WLR	Wykaz leków refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego produktu Yescarta® (aktykaptagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*) lub z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL), którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebitego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Yescarta® będzie on finansowany w ramach proponowanego programu lekowego (PL). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z projektem proponowanego PL jako dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebitego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o raporty Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz opinie ekspertów.

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Yescarta® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci będą poddani terapii standardowej (SoC, ang. *Standard of Care*) opartej na chemioterapii. W scenariuszu nowym założono, że produkt Yescarta® będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej określono na podstawie założeń opartych na działaniach programu wczesnego dostępu.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych wyznaczonych dla obu rozważanych scenariuszy oraz wydatków inkrementalnych, tj. różnicy między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. W odniesieniu do kosztów terapii produktem Yescarta® uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty produktu, koszty kwalifikacji, koszty pobrania limfocytów T, koszty infuzji produktu Yescarta® (w tym koszty chemioterapii

limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych), koszty monitorowania pacjenta po infuzji, a także koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzanego w następstwie terapii AXI-CEL. Koszty leczenia u pacjentów poddanych terapii AXI-CEL i SoC w kolejnych latach analizy oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej opracowanej dla produktu Yescarta®.

[Redacted content]

■ Wnioski końcowe

DLBCL i jego podtypy (m.in. HGBCL, TFL i PMBCL) to agresywne choroby nowotworowe, w przypadku których przeżycie bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Mediana przeżycia pacjentów z populacji docelowej leczonych z zastosowaniem aktualnie finansowanych schematów terapeutycznych nie przekracza roku.

W związku z powyższym pozytywna decyzja o finansowaniu produktu Yescarta® w ramach proponowanego PL w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
 - przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
 - wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT),
- będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę tych pacjentów.



1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego produktu Yescarta® (aksykabtagen cyloleuceł, AXI-CEL) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- chłoniakiem rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL),
- chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*),
- DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudekowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*)
- lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL,

którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).

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

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Wg informacji przedstawionych w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1] aktualnie w Polsce pacjenci z populacji docelowej poddawani są leczeniu ratunkowemu z wykorzystaniem terapii standardowej (SoC, ang. *Standard of Care*) obejmującej liczne schematy chemioterapii.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2021–2022.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 205 osób.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	205

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2020 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 2.8).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą terapii standardowej w populacji docelowej analizy wynoszą około ██████████

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	██████████

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Yescarta® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce i w związku z tym nie ma aktualnie pacjentów leczonych z jego zastosowaniem (w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych).

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

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z określeniem wskazania rejestracyjnego z charakterystyki produktu leczniczego Yescarta® [2]), obejmuje dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL lub PMBCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. W związku z tym populacja wskazana we wniosku jest węższa od populacji rejestracyjnej dla produktu Yescarta® o grupę pacjentów z DLBCL, HGBCL, PMBCL lub TFL, którzy

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).

W analizie wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowano na ██████████. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5.

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

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

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

AXI-CEL nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych, podobnie jak inne interwencje oparte na interwencji oparte zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*).

W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Yescarta®, zgodnie z obecną praktyką MZ utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2021 roku do 31 grudnia 2022 roku.

- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Yescarta® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci będą poddani terapii standardowej opartej na chemioterapii.
- W scenariuszu nowym założono, że produkt Yescarta® będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej określono na podstawie założeń opartych na działaniach programu wczesnego dostępu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wprowadzenie refundacji tisagenlecleucelu (TIS, produkt leczniczy Kymriah®) w rozważanym wskazaniu.
- Roczne koszty terapii AXI-CEL, obecnie stosowanej terapii standardowej i TIS określono w oparciu o informacje uzyskane od Zamawiającego i dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [3].

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z NHL	Dane KRN	[4]
	Częstość występowania DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL wśród pacjentów z NHL	Lackowska 2012	[6]
	Częstość występowania nawrotowego/opornego na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL	Coiffier 2010	[5]
	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia	Paillassa 2019	[6]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	Założenie zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej	[3]
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym	Założenie oparte na działaniach programu wczesnego dostępu	-
Charakterystyka pacjentów	Powierzchnia ciała	Analiza ekonomiczna dla Pixuvri®	[7]
	Masa ciała	Badanie ZUMA-1	[8]
Koszty	AXI-CEL	Dane Wnioskodawcy	-
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[3]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Yescarta®: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy
 - przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
 - przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
 - wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne 2 lata analizy.
3. Na podstawie dostępnych danych NFZ oszacowano aktualne rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Rozpowszechnienie terapii AXI-CEL, w przypadku objęcia jej finansowaniem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, ustalono przyjmując założenie oparte na działaniach programu wczesnego dostępu. Z uwagi na aktualny brak finansowania w Polsce produktu Kymriah (tisagenlecleucel, TIS), będącego drugim z zarejestrowanych leków z grupy CAR-T oraz zakres wniosku o refundację produktu Yescarta® w analizie założono, że produkt Kymriah nie będzie stosowany przez pacjentów z populacji docelowej (zerowe rozpowszechnienie TIS) zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym. W ramach analizy wrażliwości, przyjęto, że produkt Kymriah będzie stosowany przez pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego PL na zasadach analogicznych do przyjętych dla produktu Yescarta®.
4. Określono koszty związane z leczeniem AXI-CEL: koszty produktu Yescarta®, koszty kwalifikacji, pobrania limfocytów T, koszty infuzji produktu Yescarta® (w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych), koszty monitorowania pacjenta po infuzji, koszty leczenia po progresji choroby, koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzanego w następstwie terapii AXI-CEL. Uwzględnione w analizie koszty terapii SoC obejmują koszty leków, ich podania, monitorowania terapii oraz koszty leczenia po progresji choroby, zaś koszty terapii TIS obejmują koszty produktu Kymriah, koszty pobrania limfocytów T, koszty kwalifikacji, koszty infuzji produktu Kymriah (w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych), koszty monitorowania pacjenta po infuzji i koszty leczenia po progresji choroby. Koszty leczenia u pacjentów poddanych terapii AXI-CEL, SoC i TIS w kolejnych latach niniejszej analizy oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej opracowanej dla produktu Yescarta®.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania AXI-CEL ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu AXI-CEL ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

2.2. Forma analizy

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

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [9], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

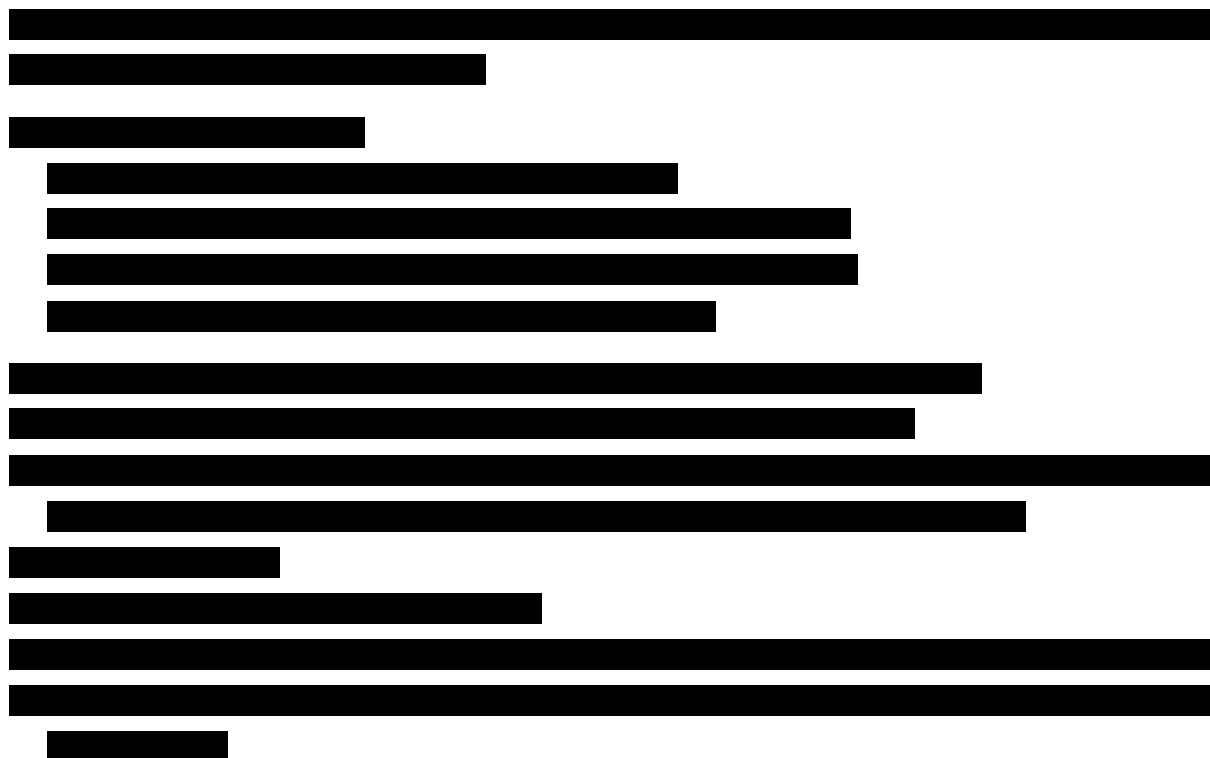
W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej stosowane jest leczenie AXI-CEL, TIS lub leczenie standardowe (rozdz. 1.2.1). Ze względu na zakładany sposób finansowania AXI-CEL i TIS (program lekowy) oraz aktualny sposób finansowania chemioterapii (katalog chemioterapii, leczenie szpitalne [10]) w przypadku stosowania tych terapii nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. W związku z tym wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami uzyskanymi z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że produkt Yescarta® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [11] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu

równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [12], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa



DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL to agresywne choroby nowotworowe, w przypadku których przeżycie bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy [1]. Mediana przeżycia pacjentów leczonych z zastosowaniem aktualnie finansowanych terapii nie przekracza roku [13]. Biorąc powyższe pod uwagę, w oszacowaniu populacji docelowej uwzględniono jedynie pacjentów z DLBCL, TFL i PMBCL nowo zdiagnozowanych w kolejnych latach analizy.

Dane dotyczące liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z różnymi typami nowotworów w Polsce raportowane są corocznie przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Aktualnie dostępne dane obejmują okres od 1999 roku do 2017 roku. Jednostki chorobowe objęte niniejszą analizą, tj. DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL, zawierają się w rozpoznaniu o kodzie C83.3 (wg ICD-10 [4]). KRN nie raportuje danych dla szczegółowych kodów ICD-10, raportuje natomiast dane dla rozpoznania szerszego - chłoniaki nieziarnicze rozlane - o kodzie C83. Jednocześnie nie zidentyfikowano danych umożliwiających określenie, jaką część spośród pacjentów przypisanych do tego kodu stanowią pacjenci z DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL. Odnaleziono natomiast dane [14] umożliwiające oszacowanie częstości występowania DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL wśród szerszej grupy pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*).

W związku z powyższym liczebność populacji docelowej oszacowano w następujących krokach:

1. oszacowano liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z NHL w Polsce;
2. wyodrębniono spośród nich pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL;
3. wyodrębniono spośród nich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, u których wskazane jest zastosowanie >2. linii leczenia;
4. wyodrębniono spośród nich pacjentów z populacji docelowej.

W celu zidentyfikowania badań dotyczących epidemiologii NHL w ramach analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne baz informacji medycznych szczegółowo opisane w aneksie – rozdziale B.1. W wyniku przeszukania do analizy włączono publikację Lackowska 2012 [6], w której raportowano częstość występowania DLBCL wśród NHL.

Liczba pacjentów z NHL

Zakres kodów ICD-10 przypisanych do wskazania NHL różni się w zależności od źródła danych. Zgodnie z danymi KRN kody ICD-10 przypisane do NHL to kody C82-85 [4]. Wg klasyfikacji z pracy Gałązka 2007 [15], oprócz kodów ICD-10 C82-C85, NHL obejmuje dodatkowo kody C88 i C96, natomiast wg GLOBOCAN [16] – C86 (kod nieuwzględniany w raportach KRN) i C96. Na potrzeby analizy, zgodnie z podejściem konserwatywnym, uwzględniono wszystkie spośród wymienionych kodów ICD-10, które są ujęte w raportach KRN (tj. wg pracy Gałązka 2007).

W przeprowadzonych oszacowaniach uwzględniono dane raportowane dla wszystkich grup wiekowych ujętych w raportach KRN, gdyż dzieci stanowią znikomą część pacjentów z NHL.

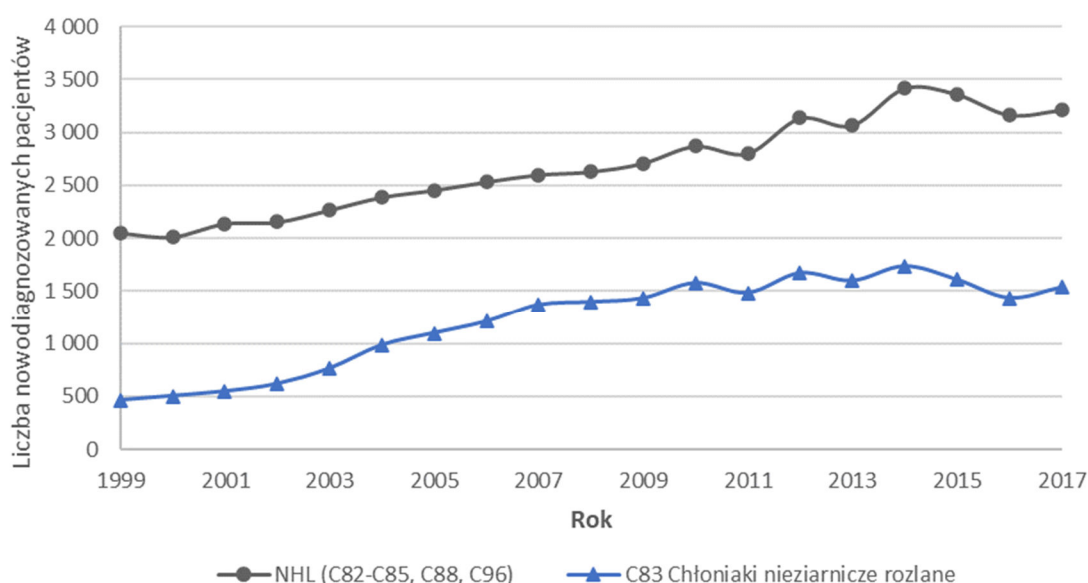
Tabela 4.
Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem NHL (C82-C85, C88, C96) – dane KRN

Rok	Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem						NHL (C82-85, C88, C96)
	C82	Chłoniak nieziarniczny rozlany (C83)	C84	C85	C88	C96	
1999	146	461	182	1075	113	73	2050
2000	195	502	99	1014	141	61	2012
2001	191	544	157	1119	78	48	2137
2002	244	615	112	1077	41	63	2152
2003	238	760	122	1045	43	57	2265
2004	180	981	136	983	51	56	2387
2005	219	1097	163	857	44	73	2453
2006	257	1207	145	817	47	59	2532
2007	237	1367	157	730	52	57	2600
2008	247	1395	183	688	40	75	2628

Rok	Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem						NHL (C82-85, C88, C96)
	C82	Chłoniak nieziarniczy rozlany (C83)	C84	C85	C88	C96	
2009	296	1432	182	674	45	80	2709
2010	343	1577	226	591	51	82	2870
2011	310	1483	237	670	47	54	2801
2012	352	1671	242	740	56	73	3134
2013	385	1598	227	704	89	64	3067
2014	427	1736	280	814	89	71	3417
2015	472	1608	237	847	60	137	3361
2016	430	1435	244	833	81	143	3166
2017	442	1535	244	848	67	76	3212

Dane KRN wskazują na trend wzrostowy liczby nowych rozpoznań przypisanych do kodu C83 (obejmujący DLBCL, HGBCL i PMBCL) oraz NHL (C82-85, C88, C96) w latach 1999-2014. W kolejnych latach zaobserwowano nieznaczny spadek liczby nowych rozpoznań (por. Wykres 1). Na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania kierunku i tempa zmian liczby zachorowań na chłoniaka nieziarniczego rozlanego i NHL w kolejnych latach w Polsce. W związku z tym w analizie założono, że liczby te w kolejnych latach będą stałe i równe odpowiednim średnim z lat 2012-2017.

Wykres 1.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi rozlanymi i NHL w latach 1999-2017 w Polsce



Oszacowana średnia roczna liczba nowych rozpoznań NHL i chłoniaków nieziarniczych rozlanych w Polsce wynosi odpowiednio 3226 i 1597.

Tabela 5.
Liczba nowych pacjentów z NHL w kolejnych latach

Rozpoznanie	Liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem w kolejnych latach analizy	
	I rok	II rok
NHL (ICD-10: C82-85, C88, C96)	3226	3226
Chłoniak nieziarniczy rozlany (ICD-10: C83)	1597	1597

Częstość występowania DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL wśród pacjentów z NHL

Dane przedstawione w publikacji Lackowska 2012 [14] wskazują, że częstość występowania DLBCL wśród NHL wynosi 39% (189 z 484 pacjentów zdiagnozowanych w Centrum Onkologii w Krakowie w latach 1991-2007). Z kolei dane z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 [17] wskazują, że DLBCL i PMBCL stanowią odpowiednio 32,9% i 1,09% pacjentów z NHL (odpowiednio 2587 i 86 spośród 7863 pacjentów z NHL).

Nie zidentyfikowano innych polskich źródeł danych umożliwiających dokładne oszacowanie częstości występowania DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL w obrębie NHL, niemniej jednak wskazywane w literaturze odsetki pacjentów z DLBCL i PMBCL wśród pacjentów z NHL w Polsce, określane w zakresach odpowiednio 30-40% i 2-4% [18, 19], są zbieżne z danymi z Lackowska 2012 i Szumera-Ciećkiewicz 2014.

Na potrzeby analizy założono, że częstość występowania DLBCL wśród pacjentów z NHL kształtuje się na poziomie najwyższej wartości z odnalezionych prac, tj. 39% na podstawie publikacji Lackowska 2012.

Raportowana w odnalezionych źródłach częstość występowania PMBCL jest stosunkowo niska względem częstości występowania DLBCL (pacjenci z PMBCL stanowią około 3% pacjentów z DLBCL, zgodnie z danymi z Szumera-Ciećkiewicz 2014). Ponadto HGBCL, TFL i PMBCL są uznawane za podtypy DLBCL. [1] W związku z tym w analizie przyjęto, że założona częstość występowania DLBCL wśród pacjentów z NHL (39%) uwzględnia także pacjentów z HGBCL, TFL i PMBCL.

Częstość występowania nawrotowego/opornego na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL

Standardem postępowania w I linii terapii DLBCL jest immunochemioterapia z użyciem rytuksymabu (schemat R-CHOP) [20], finansowana w Polsce w ramach programu lekowego B.12. Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego PL wcześniejsze leczenie z zastosowaniem rytuksymabu

i antracykliny (w tym doksorubicyny stosowanej w schemacie R-CHOP) jest wymagane u wszystkich pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym w analizie założono, że terapia ta jest stosowana u wszystkich pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL w Polsce w I linii leczenia.

W badaniu Coiffier 2010 [5] oceniano długoterminowe efekty leczenia schematami R-CHOP i CHOP. Badaniu poddano 399 pacjentów z wcześniej nieleczonym DBLCL w stadium II-IV oraz sprawności 0-2 wg skali ECOG. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia, które wystąpiły u pacjentów w obu ramionach badania w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 10 lat.

Tabela 6.
Skuteczność terapii I linii DBLCL – badanie Coiffier 2010

Rodzaj zdarzenia	CHOP	R-CHOP
Progresja podczas leczenia	44 (22,3%)	19 (9,4%)
Nowe nieplanowane leczenie	9 (4,6%)	11 (5,4%)
Progresja po okresie stabilizacji choroby	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Progresja po uzyskaniu częściowej odpowiedzi	5 (2,5%)	6 (3,0%)
Nawrót po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi	71 (36,0%)	49 (24,3%)
Zgon bez progresji podczas leczenia	12 (6,1%)	12 (5,9%)
Zgon bez progresji po zakończeniu leczenia	16 (8,1%)	33 (16,3%)
Brak zdarzeń	39 (19,8%)	71 (35,1%)
Razem	197 (100,0%)	202 (100,0%)

W celu oszacowania odsetka pacjentów, którzy kwalifikowani mogą być do terapii II linii, założono, że terapia taka może zostać wprowadzona u pacjentów, u których w trakcie badania wystąpiło jedno ze zdarzeń: „Nowe nieplanowane leczenie”, „Progresja po okresie stabilizacji choroby”, „Progresja po uzyskaniu częściowej odpowiedzi”, „Nawrót po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi”. Nie uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła „Progresja podczas leczenia”, zakładając, że są to pacjenci, którzy kierowani są wyłącznie na leczenie paliatywne i występuje u nich stosunkowo szybko zgon (wśród ujętych w badaniu zdarzeń nie było odrębnej kategorii reprezentującej zgon w wyniku progresji choroby, a raportowane dane sugerują, że był on częstym zdarzeniem w tej grupie chorych). Oszacowany odsetek pacjentów leczonych w I linii schematem R-CHOP, którzy są kierowani na terapię II linii w 10-letnim okresie obserwacji, wyniósł 33,2%.

Wyniki badania Coiffier 2010 w zakresie OS i PFS są zbliżone do wyników innych badań oceniających skuteczność R-CHOP w leczeniu DLBCL, w tym także polskiego badania Jurczak 2015 [20] w którym analizowano wyniki uzyskane u 371 pacjentów z DLBCL leczonych w 15 polskich ośrodkach hematologicznych w latach 2004-2012. Należy się zatem spodziewać, że również odsetek chorych, u których konieczne jest zastosowanie terapii II linii, były podobne w tych badaniach.

Wyniki oszacowań na podstawie danych dla ramienia R-CHOP zaczerpniętych z badania Coiffier 2010 są spójne z informacjami prezentowanymi w literaturze [21] oraz szacunkami polskiego konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii prof. Wiesława Jędrzejczaka [13] wskazującymi, że w 60-70% przypadków DLBCL w Polsce terapia I linii, w której obecnie standardem postępowania jest zastosowanie schematu R-CHOP, pozwala na trwałe wyleczenie pacjenta. W związku z powyższym w analizie założono, że u 35% pacjentów nie jest uzyskiwana odpowiedź na leczenie i/lub występuje nawrót choroby po zastosowaniu leczenia I linii.

U pacjentów, którzy nie zostaną wyleczeni w wyniku zastosowania terapii I linii, można zastosować intensywną terapię ratunkową wspomaganą procedurą autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autogenic Stem Cell Transplantation*). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Warzocha 2013 [15] oraz analizie weryfikacyjnej dla piksantronu [14]: terapię tę można zastosować jednak u nie więcej niż 50% pacjentów z nawrotem.

Skuteczność stosowania ASCT u pacjentów z nawrotowym / opornym DBLCL oceniano w badaniu Robinson 2016 [23]. Przeanalizowano dane dla 3980 pacjentów w wieku 18-65 lat w chwili przeprowadzenia ASCT, zdiagnozowanych w latach 2002-2009. Analiza została przeprowadzona przez grupę roboczą ds. chłoniaków (LWP, ang. *Lymphoma Working Party*) Europejskiego Towarzystwa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, ang. *European Society for Blood and Marrow Transplantation*). W badaniu uzyskano 5-letnie PFS dla ASCT na poziomie 41%. Z kolei w badaniu El-Asmar 2019 oceniano dalsze przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji po ASCT u 371 pacjentów, którzy przeżyli 1, 2, 3 lub 5 lat po przeszczepie. Oszacowany dalszy 5-letni PFS, pod warunkiem uzyskania 5-letniego PFS, wyniósł 81%. Kompilując dane z badań Robinson 2016 i El-Asmar 2019, można stwierdzić, że w okresie 10-letnim 33% pacjentów z nawrotowym / opornym DBLCL leczonych ASCT pozostaje w stanie wolnym od progresji. Na potrzeby analizy założono konserwatywnie, że maksymalny odsetek pacjentów, którzy potencjalnie wymagają dalszego leczenia po zastosowaniu ASCT w II linii terapii, wynosi 67%.

W przypadku pozostałej części pacjentów (niekwalifikowanych do ASCT w II linii), ze względu na brak odpowiednich danych, założono konserwatywnie, że w pewnym momencie wszyscy wymagają dalszego leczenia po zastosowaniu terapii II linii.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań liczby pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, w tym zawierającej przeciwciała anti-CD20 i antracykliny, u których wystąpiła oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem danych oraz założeń przedstawionych we wcześniejszej części rozdziału.

Tabela 7.
Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego – dane epidemiologiczne

Parametr	Liczba pacjentów w kolejnych latach	
	I rok	II rok
Liczba nowych przypadków NHL	3226	3226
DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL	Odsetek pacjentów	39%
	Liczba pacjentów	1258
II linia	Odsetek pacjentów	35%
	Liczba pacjentów	440 ^a
III linia	Odsetek pacjentów	67% / 100% ^b
	Liczba pacjentów	367

a) po 50% pacjentów poddawanych intensywnej terapii ratunkowej wspomaganą ASCT i innej terapii

b) dla pacjentów poddawanych intensywnej terapii ratunkowej wspomaganą ASCT / dla pacjentów poddawanych innej terapii

Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia

Przebieg DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL jest agresywny (jak wskazują polskie dane [20] około 35% pacjentów już w I linii leczenia DLBCL ma stan sprawności w skali ECOG>1). W związku z tym prawdopodobnym jest, że część pacjentów, u których zastosowanie terapii I-II linii zakończy się niepowodzeniem, będzie w stanie zdrowia uniemożliwiającym wdrożenie leczenia AXI-CEL (w szczególności nie będzie spełniać kryteriów włączenia do proponowanego PL).

Taką tezę potwierdzają wyniki pracy Paillassa 2019 [6], w której dokonano analizy danych z francuskiego rejestru pacjentów z DLBCL, PMBCL i TFL zgłoszonych do zastosowania terapii CAR-T w okresie od kwietnia 2018 roku do kwietnia 2019 roku. Spośród 159 pacjentów w rejestrze ostatecznie do terapii CAR-T zakwalifikowanych zostało jedynie 36% pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do programu leczenia CAR-T z powodu stanu zdrowia, wyniósł blisko 50% (56/114 pacjentów; w oszacowaniu pominięto chorych, dla których powodem odrzucenia wniosku był brak potwierdzenia DLBCL, PMBCL lub TFL lub brak uprzedniego zastosowania II linii leczenia pomimo istnienia takiego wymogu przed podjęciem leczenia CAR-T – wskazuje to na błędy zgłaszających).

W wyniku przeglądu badań RWE (ang. *Real World Evidence*) dla CAR-T uwzględnionych w ramach analizy klinicznej, dodatkowo zidentyfikowano badanie Mian 2019. W ramach badania spośród 38 pacjentów z DLBCL, TFL lub PMBCL, których zgłoszono do zastosowania AXI-CEL w okresie od marca 2018 roku do maja 2019 roku, ostatecznie AXI-CEL otrzymało 27 pacjentów (71%).

Ostatecznie w oszacowaniu wielkości populacji docelowej uwzględniono średnią wartość odsetka z obu odnalezionych badań, ważoną liczebnościami grup pacjentów w tych badaniach równą 55,9%. Wartość tę zastosowano do liczby pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, po wcześniejszym leczeniu zawierającym

przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz u których wystąpiła oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.

Tabela 8.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T

Parametr	Liczba pacjentów w kolejnych latach	
	I rok	II rok
Liczba pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, po wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz u których wystąpiła oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych	367	367
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia	55,9%	
Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T (populacja docelowa)	205	205

2.6. Rozpowszechnienie terapii

2.6.1. Scenariusz istniejący

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego pacjenci z populacji docelowej w warunkach polskich poddawani są obecnie przede wszystkim terapii standardowej opartej na chemioterapii. Leczenia tego nie należy uznawać za opcję terapeutyczną, ponieważ ma ono często charakter paliatywny i nie stwarza realnej szansy na wyleczenie. Jednocześnie eksperci specjalizujący się w leczeniu DLBCL uznali, że jeśli u pacjentów z populacji docelowej stosowane są inne terapie (takie jak terapia piksantronem w ramach PL B.93 lub allo-SCT), nie będą oni kwalifikowani do leczenia produktem Yescarta® w ramach wnioskowanego programu lekowego. Nieuwzględnienie zastępowania tych terapii przez produkt Yescarta® w analizie BIA - z uwagi na ich koszty - jest podejściem konserwatywnym. W związku z powyższym rozpowszechnienie SoC w ocenianej populacji chorych w scenariuszu istniejącym przyjęto jako równe 100%. Udziały poszczególnych schematów leczenia w obrębie SoC przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej [3].

W scenariuszu istniejącym – zgodnie z obowiązującymi warunkami finansowania leczenia w ocenianej populacji chorych - nie uwzględniono możliwości stosowania AXI-CEL ani TIS. W szczególności w wyniku oceny przeprowadzonej przez AOTMiT Prezes Agencji zaopiniował negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (TIS) we wskazaniu DLBCL w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [24]. W związku z tym lek ten nie jest obecnie refundowany również w ramach tej formy finansowania. Na dzień złożenia wniosku preparat Yescarta nie podlegał analogicznej ocenie we wnioskowanym wskazaniu.

2.6.2. Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

W scenariuszu nowym – zgodnie z obowiązującymi warunkami finansowania leczenia w ocenianej populacji chorych oraz zakresem wniosku o objęcie refundacją produktu Yescarta® w zdefiniowanej populacji chorych - nie uwzględniono możliwości stosowania TIS.

Jednocześnie zgodnie z informacjami opublikowanymi na stronach AOTMiT Agencja prowadzi obecnie ocenę zasadności finansowania produktu Kymriah w ramach programu lekowego we wskazaniu zbliżonym do rozważanego w niniejszej analizie. Wskazanie rejestracyjne tego produktu i produktu Yescarta® są zbliżone. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości przyjęto, że w scenariuszu nowym produkt Kymriah będzie stosowany przez pacjentów z populacji docelowej w ramach PL na zasadach analogicznych do przyjętych dla produktu Yescarta®, z udziałami równymi udziałom produktu Yescarta®. [REDACTED]

Rozpowszechnienie SoC w ocenianej populacji w scenariuszu nowym przyjęto jako uzupełnienie założonego rozpowszechnienia AXI-CEL i TIS do liczebności populacji docelowej w danym roku. Udziały poszczególnych schematów leczenia w obrębie SoC przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej [3].

2.7. Charakterystyka pacjentów

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystyki pacjentów z ocenianej populacji, które zostały wykorzystane w analizie kosztów terapii AXI-CEL, SoC i TIS.

W celu wyznaczenia kosztów TOC stosowanego w leczeniu zespołu uwalniania cytokin w populacji docelowej w analizie uwzględniono średnią masę ciała pacjentów z badania uwzględnionego dla AXI-CEL w ramach analizy klinicznej (ZUMA-1 [8]; w badaniach dla TIS uwzględnionych w opracowanej analizie klinicznej odpowiednie dane nie były dostępne). Uwzględnioną wartość analizowanego parametru przedstawiono w poniższej tabeli.

W celu oszacowania kosztów chemioterapii limfodeplecyjnej oraz SoC stosowanych w populacji docelowej w analizie uwzględniono dane dotyczące średniej powierzchni ciała pacjenta z tej populacji. W obliczeniach wykorzystano dane uwzględnione w tym zakresie w analizie ekonomicznej dla Pixuvri® [7]. Uwzględnioną wartość analizowanego parametru przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Powierzchnia ciała	1,79 m ²	Analiza ekonomiczna dla Pixuvri® [7]
Masa ciała	82,70 kg	Badanie ZUMA-1 [8]

2.8. Koszty

2.8.1. Koszt produktu Yescarta®

[Redacted content]

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

2.8.2. Pozostałe koszty

Poza kosztem produktu Yescarta® w analizie BIA uwzględniono pozostałe koszty związane z leczeniem z zastosowaniem AXI-CEL, SoC oraz TIS ujęte w analizie ekonomicznej [3].

Zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej poza kosztem produktu Yescarta® (opisanym w rozdziale 2.8.1) w analizie BIA uwzględniono następujące koszty związane z jego zastosowaniem:

- koszt kwalifikacji do PL,
- koszty pobrania limfocytów T,
- koszty infuzji produktu Yescarta® (w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych),
- koszty monitorowania pacjenta w ramach PL,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- koszty przeprowadzenia allo-SCT w następstwie terapii AXI-CEL.

Koszty SoC uwzględnione w analizie BIA, zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej, obejmują:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania pacjenta,
- koszty leczenia po progresji.

Koszty terapii produktem Kymriah, zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej, obejmują:

- koszty produktu Kymriah,
- koszty kwalifikacji do PL,
- koszty pobrania limfocytów T,

- koszty infuzji produktu Kymriah (w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych),
- koszty monitorowania pacjenta w ramach PL,
- koszty leczenia po progresji choroby.

Szczegółowy opis oszacowania kosztów jednostkowych i zużycia zasobów w kolejnych latach leczenia u pacjentów poddanych terapii AXI-CEL, SoC oraz TIS w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono w dokumencie źródłowym.

Na potrzeby obliczeń analizy BIA w analizie ekonomicznej wyznaczono ww. koszty przypadające na jednego pacjenta rozpoczynającego leczenie z zastosowaniem odpowiednio AXI-CEL, SoC lub TIS oddzielnie dla kolejnych 2 lat analizy. Uwzględnione wyniki analizy ekonomicznej wyznaczono bez uwzględnienia dyskontowania kosztów. W obliczeniach wykorzystano sposób szacowania zużycia zasobów i naliczania ich kosztów w kolejnych latach zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej.

W celu oszacowania wydatków poniesionych na leczenie pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach ich terapii odpowiednie koszty określone dla tych lat na podstawie wyników analizy ekonomicznej zostały przemnożone przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem uwzględnionych interwencji. W celu oszacowania wydatków płatnika w danym roku analizy skumulowano wydatki w tym roku u wszystkich leczonych pacjentów, niezależnie od roku rozpoczęcia terapii.

W analizie wrażliwości (wariant C1) uwzględniono roczny koszt SoC, przy opcji analizy ekonomicznej w której 100% pacjentów leczonych SoC (żywych) jest w stanie po progresji (krzywa PFS jest zerowa). Jest to wariant minimalny analizy ekonomicznej, rozumiany jako wariant tej analizy w 2-letnim horyzoncie, przy którym uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między AXI-CEL a SoC. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant D1, w którym koszt hospitalizacji związanej z infuzją terapii CAR-T wyznaczono w oparciu dane dla grupy S02 (tj. przy założeniu, że wszyscy pacjenci poddani terapii CAR-T wymagają hospitalizacji >10 dni; w analizie podstawowej 45,4% pacjentów, u których nie występują ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ., nie wymaga tak długiej hospitalizacji – w tej grupie pacjentów uwzględniono dane dla grupy S03 (hospitalizacja >1 dnia)). Jest to wariant maksymalny analizy ekonomicznej, rozumiany jako wariant tej analizy w 2-letnim horyzoncie, przy którym uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych między AXI-CEL a SoC.

W tabeli poniżej zestawione zostały koszty wykorzystane w obliczeniach (Tabela 11).

Tabela 11.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt płatnika	
	I rok terapii	II rok terapii
Kwalifikacja do PL na pacjenta przed infuzją produktu Yescarta®	4580,08 zł	-

Kategoria	Koszt płatnika	
	I rok terapii	II rok terapii
Koszt pobrania limfocytów T ^{a)} na pacjenta przed infuzją produktu Yescarta®	5172,27 zł	-
Koszt infuzji produktu Yescarta® na pacjenta ^{b)} - analiza podstawowa	21 630,44 zł	-
Koszt infuzji produktu Yescarta® na pacjenta ^{b)} - analiza wrażliwości	31 650,00 zł	-
Koszty monitorowania po infuzji na pacjenta leczonego produktem Yescarta®	████████	████████
Koszty leczenia po progresji choroby na pacjenta leczonego produktem Yescarta®	████████	████████
Koszty allo-SCT na pacjenta leczonego produktem Yescarta®	6 296,61 zł	-
Koszt SoC na pacjenta ^{c)} – analiza podstawowa	████████	████████
Koszt SoC na pacjenta ^{c)} – analiza wrażliwości	████████	████████
Koszty SCT na pacjenta leczonego SoC	64 739,20 zł	-
Koszt produktu Kymriah	1 544 744,00 zł	-
Kwalifikacja do PL na pacjenta przed infuzją produktu Kymriah	6036,27 zł	-
Koszt pobrania limfocytów T ^{a)} na pacjenta przed infuzją produktu Kymriah	6816,74 zł	-
Koszt infuzji produktu Kymriah na pacjenta ^{d)}	24 282,37 zł	-
Koszty monitorowania na pacjenta leczonego produktem Kymriah	████████	████████
Koszty leczenia po progresji choroby na pacjenta leczonego produktem Kymriah	████████	████████
Koszty SCT na pacjenta leczonego produktem Kymriah	12 323,71 zł	-

a) uwzględnia koszt pobrania limfocytów T i odsetek pacjentów, u których wykonano leukaferезę, b) uwzględnia koszt infuzji produktu Yescarta®, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leczenia działań niepożądanych, c) uwzględnia koszt leków, ich podania, monitorowania leczenia i leczenia po progresji choroby, d) uwzględnia koszt infuzji produktu Kymriah, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leczenia działań niepożądanych.

2.9. Analiza wrażliwości

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

- parametry dotyczące rozpowszechnienia:
 - wariant A: liczba pacjentów leczonych AXI-CEL w scenariuszu nowym,
 - wariant B: liczba pacjentów leczonych preparatem Kymriah w scenariuszu nowym,
- parametry dotyczące efektywności SoC:
 - wariant C: PFS dla SoC,
- parametry kosztowe:
 - wariant D: koszt hospitalizacji uwzględniony w wycenie podania AXI-CEL.

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4. Wnioski

DLBCL i jego podtypy (m.in. HGBCL, TFL i PMBCL) to agresywne choroby nowotworowe, w przypadku których przeżycie bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy od momentu diagnozy. Mediana przeżycia pacjentów z populacji docelowej leczonych z zastosowaniem aktualnie finansowanych schematów terapeutycznych nie przekracza roku.

W związku z powyższym pozytywna decyzja o finansowaniu produktu Yescarta® w ramach proponowanego PL w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy

- uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT),

będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę tych pacjentów.



5. Ograniczenia

- Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych literaturowych i opiniach ekspertów. Jednocześnie dla wyniku inkrementalnego analizy, a zatem oszacowanej zmiany wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Yescarta®, znaczenie mają jedynie uwzględnione w analizie liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem AXI-CEL w kolejnych latach funkcjonowania proponowanego PL. Wartości te zostały wyznaczone zgodnie z informacjami od Zamawiającego w zakresie liczby ośrodków w Polsce posiadających certyfikat uprawniający do wykonywania terapii CAR-T oraz możliwości organizacyjnych tych ośrodków.
- Koszty leczenia pacjentów, których poddano terapii AXI-CEL i SoC (a także TIS) w kolejnych latach analizy, oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Wszelkie ograniczenia tej analizy mają wpływ na wyniki opracowanej analizy wpływu na budżet.

6. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego produktu Yescarta® (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o raporty Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz opinie ekspertów. Jednocześnie na wynik inkrementalny analizy wpływ mają jedynie uwzględnione liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem AXI-CEL w kolejnych latach funkcjonowania proponowanego PL. Wartości te zostały wyznaczone zgodnie z informacjami od Zamawiającego w zakresie liczby ośrodków w Polsce posiadających certyfikat uprawniający do wykonywania terapii produktem Yescarta® oraz maksymalnych możliwości organizacyjnych tych ośrodków. Biorąc pod uwagę, że obecnie jedynie 2 ośrodki (w Poznaniu i Gliwicach) posiadają odpowiedni certyfikat, a dla kolejnego ośrodka planowane jest podjęcie procesu jego uzyskania, należy się spodziewać, że przyjęte rozpowszechnienie produktu Yescarta® nie powinno zostać przekroczone.

Koszty stosowania terapii AXI-CEL i SoC określono w oparciu o informacje od Zamawiającego oraz wyniki analizy ekonomicznej. Oszacowanie kosztów leczenia pacjentów z populacji docelowej w ten sposób pozwala na ujęcie szerokiego spektrum kosztów związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej wraz z efektami tego leczenia.

W analizie w scenariuszu nowym założono, że jedynym produktem z grupy leków CAR-T finansowanym w rozważanym wskazaniu w Polsce będzie produkt Yescarta®. Tym samym założono zerowe rozpowszechnienie drugiego z leków CAR-T zarejestrowanych przez EMA w rozważanej populacji chorych, tj. produktu Kymriah (TIS). W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że produkt Kymriah będzie finansowany u pacjentów z populacji docelowej w ramach PL na zasadach analogicznych do przyjętych dla produktu Yescarta®, a w scenariuszu nowym obie terapie CAR-T osiągną równe udziały w tej populacji.

Podkreślić jednocześnie należy, że wyniki analizy klinicznej dla porównania AXI-CEL z SoC (jak i AXI-CEL z TIS) wskazują na wyraźną przewagę AXI-CEL. Co więcej, SoC nie należy uznawać za rzeczywistą opcję terapeutyczną, ponieważ ma ona często charakter paliatywny i nie stanowi alternatywy stwarzającej szansę na wyleczenie pacjenta. Wobec tego pozytywna decyzja o finansowaniu produktu Yescarta® w ocenianej populacji chorych będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę tych pacjentów w zakresie skutecznego i bezpiecznego leczenia.

7. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Aktykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. HTA Consulting 2020.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Yescarta (aktykabtagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf (15.2.2019).
3. ██████████ Analiza ekonomiczna. Aktykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. HTA Consulting 2020.
4. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (18.2.2019).
5. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Fermé C, Tilly H. (2010) Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 116(12):2040–2045.
6. Pailassa J, Di Blasi R, Bernard S, Darmon M, Larghero J, Parquet N, Bringnier A, Rea D, Meignin V, de Kerviler E. CAUSES OF NON - ELIGIBILITY FOR CD19 CAR T-CELL IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSE/REFRACTORY DLBCL. EXPERIENCE OF SAINT-LOUIS HOSPITAL. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266836/jrme.pailassa.causes.of.non.-.eligibility.for.cd19.car.t-cell.immunotherapy.html> (1.4.2020).
7. Analiza ekonomiczna. Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B. MAHTA Sp. z o.o. 2016 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AW/149_AW_OT_4351_25_PIXUVRI_piksantron_AE_2016.08.12.pdf (18.2.2019).
8. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, i in. (2019) Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 20(1):31–42.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (31.10.2018).
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> (5.2.2021).
11. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (31.10.2018).
13. ██████████ Analiza kliniczna. Aktykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. HTA Consulting 2020.
14. Lackowska B, Gruchała A, Jaszcz-Gruchała A, Rolski J, Zemelka T, Dańda D, Ryś J. (2012) Diagnostic, predictive and prognostic verification of DNA flow cytometric measurements performed at diagnosis for non-Hodgkin's lymphoma adult patients. *Pol J Pathol* 63(1):18–24.
15. Gałazka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura J. (2007) Incidence of lymphomas in Poland. The national register data for 2006. *Pol J Pathol* 58(3):199–206.
16. Cancer today. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home> (19.2.2019).
17. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałazka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from

- National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 7(6):3280–3286.
18. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. (2014) Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Curr Hematol Malign Rep* 9(3):273–283.
 19. Raut LS, Chakrabarti PP. (2014) Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer* 3(1):66–70.
 20. Jurczak W, Ochrem B, Giza A, Zimowska-Curyło D, Górecki T, Boguradzki P, Knopińska-Postuszny W, Stella-Hołowiecka B, Walewski J, Joks M, Wróbel T, Zaucha JM. (2015) Role of rituximab in the first-line therapy of high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective analysis by the Polish Lymphoma Research Group. *Polish Archives of Internal Medicine* 125(10):741–748.
 21. Friedberg JW. (2011) Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:498–505.
 22. Przełom w leczeniu chłoniaka nawrotowego. Polscy pacjenci czekają na terapię - wywiad z prof. Wiesławem Jędrzejczakiem, konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii. Dostęp: <https://biznes.newseria.pl/news/przelom-w-leczeniu,p457768916>.
 23. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poiré X, Nicolas-Virelizier E, Or R, Malladi R, Corby A, Fornecker L, Caballero D, Pohlreich D, Nagler A, Thieblemont C, Finke J, i in. (2016) Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 51(3):365–371.
 24. Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf (22.10.2020).

8. Spis elementów

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	11
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	11
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	13
Tabela 4.	Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem NHL (C82-C85, C88, C96) – dane KRN	17
Tabela 5.	Liczba nowych pacjentów z NHL w kolejnych latach.....	19
Tabela 6.	Skuteczność terapii I linii DBLCL – badanie Coiffier 2010.....	20
Tabela 7.	Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego – dane epidemiologiczne	22
Tabela 8.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T	23
Tabela 9.	Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie	25
Tabela 10.	Cena produktu Yescarta®	26
Tabela 11.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	27
Tabela 12.	Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący	30
Tabela 13.	Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy...	30
Tabela 14.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący	31
Tabela 15.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza podstawowa, scenariusz nowy.....	31
Tabela 16.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza podstawowa, scenariusz nowy.....	32
Tabela 17.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza podstawowa	32
Tabela 18.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza podstawowa	33
Tabela 19.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa.....	33
Tabela 20.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego	34
Tabela 21.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	41
Tabela 22.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	43
Tabela 23.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy.....	43
Tabela 24.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości	44
Tabela 25.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy.....	44
Tabela 26.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości.....	44
Tabela 27.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed – badania polskie.....	46

Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi rozlanymi i NHL w latach 1999-2017 w Polsce	18
-----------	--	----

9. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 21.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2	str. 14
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.2.5	str. 12
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5	str. 16
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4	str. 11
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	str. 30
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3	str. 11
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2	str. 30
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3	str. 31
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	str. 32
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1	str. 43
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.4	str. 12
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4	str. 12
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy	

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 15
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	str. 16
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	11. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3 str. 30
	12. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3 str. 30
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz.2.5, 1.2.4	str. 16, 11
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 1.3	str. 12
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 7	str. 38
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 7	str. 38

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 22.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2021	2022	
Liczba pacjentów leczonych AXI-CEL w scenariuszu nowym	Wariant A0	■	■	Rozdział 3.3 strona 31
	Wariant A1	■	■	
Liczba pacjentów leczonych preparatem Yescarta / Kymriah w scenariuszu nowym	Wariant B0	■	■	Rozdział 3.3 strona 31
	Wariant B1	■	■	
Zmiana opcji analizy ekonomicznej dla krzywej PFS dla SoC - opcja ta ma wpływ na roczne koszty SoC w BIA	Wariant C0	■	■	Rozdział 2.8.2 strona 26
	Wariant C1	■	■	
Koszt hospitalizacji uwzględniony w wycenie podania AXI-CEL (Odsetek pacjentów, u których wystąpią zdarzenia niepożądane wymagające dłuższej hospitalizacji)	Wariant D0	17 769,68 zł (55%)		Rozdział 2.8.2 strona 26
	Wariant D1	27 789,24 zł (100%)		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

The content of this table is redacted with black bars.

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	1	2	3	4	5	6

[Redacted Section]

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	1	2	3	4	5	6

[Redacted Section Header]

[Redacted Section]

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	1	2	3	4	5	6

[Redacted Section]

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	1	2	3	4	5	6

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Aneks B.

B.1. Epidemiologia – strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia polskich danych mogących posłużyć do oszacowania populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE). Strategię oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed – badania polskie

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	5 621 793
#2	"non-Hodgkin's lymphoma" OR "non-Hodgkin lymphoma" OR "non-Hodgkins lymphoma" OR "B-cell lymphoma"	57 433
#3	Polish or Poland or poles	386 451
#4	#1 AND #2 AND #3	152
Data przeszukania: 10 lutego 2020 r.		

W ramach aktualizacji przeszukania łącznie odnaleziono 152 publikacje. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 4 publikacje. Do analizy finalnie włączono 1 badanie.

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

