



# Tisagenlecleucel (Kymriah<sup>®</sup>) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2023

#### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Wkład pracy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Konflikt interesów**

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

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel. /fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### **Zamawiający**



Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa, Polska  
<https://www.novartis.pl/>

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>9</b>
2.1 Populacja .....	10
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	10
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	12
2.1.2.1 Chłoniak grudkowy - liczba zachorowań w Polsce .....	13
2.1.2.2 Stadium III-IV choroby .....	14
2.1.2.3 Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1.....	14
2.1.2.4 Linie leczenia chłoniaka grudkowego.....	15
2.1.2.5 Pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego .....	15
2.1.2.6 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	16
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	18
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	19
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	20
2.2 Perspektywa analizy .....	20
2.3 Horyzont czasowy analizy .....	20
2.4 Analizowane koszty .....	21
2.4.1 Koszty leków.....	21
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku ..	21
2.4.1.2 Koszt leku Kymriah® .....	22
2.4.1.3 Koszt terapii standardowej .....	23
2.4.2 Koszt podania leków.....	27
2.4.2.1 Podanie leku Kymriah® .....	27
2.4.2.2 Podanie terapii standardowej .....	28
2.4.3 Koszty związane z lekiem Kymriah® .....	28
2.4.3.1 Leukafereza .....	29
2.4.3.2 Chemioterapia pomostowa.....	29
2.4.3.3 Chemioterapia limfodeplecyjna .....	31
2.4.4 Koszty związane z terapią standardową.....	32
2.4.4.1 Chemioterapia podtrzymująca .....	32
2.4.4.2 Czas leczenia .....	35
2.4.5 Koszty związane z obserwacją po leczeniu .....	35

2.4.5.1	Obserwacja po leczeniu lekiem Kymriah® .....	35
2.4.5.2	Obserwacja po leczeniu terapią standardową .....	37
2.4.6	Koszt leczenia działań niepożądanych .....	38
2.4.6.1	Koszt leczenia zespołu uwalniania cytokin .....	38
2.4.6.2	Koszt leczenia aplazji komórek B .....	39
2.4.6.3	Koszt pozostałych zdarzeń niepożądanych .....	40
2.5	Scenariusze analizy .....	41
2.5.1	Scenariusz istniejący .....	41
2.5.2	Scenariusze nowe .....	42
2.6	Analiza wrażliwości .....	45
2.7	Walidacja modelu .....	45
<b>3</b>	<b>Wyniki</b> .....	<b>46</b>
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	46
3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny .....	46
3.3	Scenariusz minimalny .....	50
3.4	Scenariusz maksymalny .....	54
3.5	Analiza wrażliwości .....	58
<b>4</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja</b> .....	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń</b> .....	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>64</b>
7.1	Projekt programu lekowego .....	64
7.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	69
<b>Spis tabel</b> .....		<b>71</b>
<b>Bibliografia</b> .....		<b>74</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

1L	Pierwsza linia leczenia
2L	Druga linia leczenia
3+L	Trzecia i kolejne linie leczenia
3L	Trzecia linia leczenia
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> )
ALT	Badanie aktywności aminotransferazy alaninowej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPTT	Badanie czasu kaolinowo-kefalinowego
AST	Badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )
CAR-T	Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Badanie aktywności białka C-reaktywnego
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> )
DLBCL	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> )
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELARA	Akronim jednoramiennego badania klinicznego
FL	Chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i> )
HMRN	<i>Haematological Malignancy Research Network</i>
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
INR	Badanie znormalizowanego czasu protrombinowego
IVIG	Immunoglobuliny dożyłne (ang. <i>intravenous immune globulin</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Badanie poziomu dehydrogenazy mleczanowej
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMR	Badanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> )
OAIiT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
PICO	Schemat analizy PICO (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PL	Program lekowy
POD24	Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy (ang. <i>progression of disease</i> )
PT	Badanie czasu protrombinowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej





## Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla tisagenlecleucelu obejmująca dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym rozszerzy wybór opcji terapeutycznych dla chorych, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]

Terapia tisagenlecleucelem, w porównaniu do terapii standardowej, która ma charakter paliatywny, stanowi opcję stwarzającą szansę na wyleczenie u pacjentów z FL. Wprowadzenie refundacji tisagenlecleucelu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ wynikającymi z kwalifikacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym do leczenia tisagenlecleucelem w programie lekowym. [REDACTED]



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji tisagenlecleucelu (Kymriah®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. w terapii 3+L) w ramach programu lekowego B.12.

Analizę kosztów terapii lekiem Kymriah® przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), rozumianej jako powszechnie stosowane schematy chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED] Terapia standardowa ma charakter paliatywny i nie stanowi opcji stwarzającej szansę na wyleczenie u pacjentów z FL, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]

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

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

<b>Populacja (P)</b>	Dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i> , FL), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]
<b>Interwencja (I)</b>	tisagenlecleucel (Kymriah®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego
<b>Komparator (C)</b>	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
<b>Efekty (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego B.12,</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych,</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>
<b>Perspektywa analizy</b>	perspektywa płatnika publicznego
<b>Horyzont czasowy analizy</b>	2 lata
<b>Porównywane scenariusze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scenariusz istniejący: aktualnie realizowany</li> <li>• scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Kymriah® we wnioskowanym wskazaniu</li> </ul>

## 2 Metodyka

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

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

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

## 2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Kymriah® zarejestrowany jest 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;
- dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego;
- dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia.

#### Ostra białaczka limfoblastyczna

Liczebność populacji do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) przyjęto za danymi przekazanymi przez Wnioskodawcę, które oparto m.in. o opinię ekspertów klinicznych. Zgodnie z danymi, liczebność populacji z ostrą białaczką limfoblastyczną oscyluje w granicy 15 pacjentów. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów określono liczbę nowo rozpoznanych pacjentów w wieku 0 - 25 lat z białaczką limfoblastyczną (ICD-10: C91). Przyjęto założenie, że 100% chorych z białaczką limfoblastyczną ma postać ostrą (ICD-10: C91.0). W związku z powyższym potencjalna liczebność populacji chorych z ALL może być przesacowana - 285 nowych przypadków (KRN 2020).

#### Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Liczebność populacji z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) przyjęto za opracowaniem Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B. Zgodnie z przedstawioną opinią ekspertów, liczebność populacji z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL wynosi ok. 50 pacjentów (Raport Agencji 2019/303).

#### Chłoniak grudkowy

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana określono na podstawie opracowania Agencji dotyczącego zastosowania duwelisybu (Copiktra®) w leczeniu chłoniaka grudkowego opornego na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. Przeprowadzone w opracowaniu oszacowania wskazują, że około 150 pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których wystąpiła oporność/nawrót po co najmniej dwóch liniach leczenia, mogłoby skorzystać z terapii (TLI 5/2022).

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

Podsumowanie liczebności całkowitej populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 2).



Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.5) zostaną przedstawione kolejne kroki dotyczące szacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku.

### 2.1.2.1 Chłoniak grudkowy - liczba zachorowań w Polsce

Liczbę nowych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2019 (KRN 2019). W oparciu o dane empiryczne wyznaczono trend liniowy, a następnie na jego podstawie prognozowano liczbę pacjentów w latach 2020-2025 (patrz Tab. 3). Dane KRN dotyczące liczby zachorowań na chłoniaka grudkowego (kod ICD-10: C82), bez zawężania populacji do chorych w wieku  $\geq 15$  lat, przedstawiono w AWA Gazyvaro. We wspomnianym dokumencie zaprezentowano dane z ograniczeniem do lat 2008-2015 (AWA Gazyvaro 2018/88).

**Tab. 3 Zachorowalność na chłoniaka grudkowego u pacjentów w wieku  $\geq 15$  lat w Polsce w latach 1999-2019 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2020-2025 (opracowanie własne).**

Rok	Zachorowania	Źródło
1999	144	KRN 2019
2000	193	
2001	189	
2002	240	
2003	237	
2004	178	
2005	219	
2006	255	
2007	237	
2008	246	
2009	296	
2010	341	
2011	310	
2012	352	
2013	383	
2014	425	
2015	470	
2016	430	
2017	438	
2018	460	
2019	462	
2020	492	
2021	508	

2022	525	Prognoza w oparciu o trend liniowy wyznaczony na podstawie danych KRN z lat 1999-2019
2023	541	
2024	558	
2025	574	

### 2.1.2.2 Stadium III-IV choroby

Udział pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stadium III-IV w momencie rozpoznania choroby przyjęto na poziomie 66,7% (Tab. 4) za danymi przedstawionymi w wytycznych klinicznych dotyczących chłoniaka grudkowego, opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w 2020 roku (PTOK 2020).

**Tab. 4 Stadium zaawansowania chłoniaka grudkowego w momencie rozpoznania choroby.**

Stadium zaawansowania FL	Odsetek pacjentów	Źródło
I-II	33,3%	PTOK 2020
III-IV	66,7%	
FL - chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i> ); PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.		

### 2.1.2.3 Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1

Warunkiem kwalifikacji do leczenia Kymriah® ma być stan sprawności według skali ECOG określony na stopień 0-1.

Nie odnaleziono specyficznych, wiarygodnych danych literaturowych dot. stanu sprawności według skali ECOG u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w Polsce.

Wobec powyższego częstość występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1 przyjęto na poziomie 89,4%. Powyższe założenie oparte jest o przegląd piśmiennictwa światowego (patrz Tab. 5) i stanowi odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 odnotowany w brytyjskim rejestrze *Haematological Malignancy Research Network*, dotyczącym pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Dane przedstawione w rejestrze dotyczą wszystkich nowych pacjentów w Wielkiej Brytanii, u których zdiagnozowano FL stopnia 1-3A pomiędzy 1 września 2004 roku, a 31 sierpnia 2019 roku (HMRN UK 2022).

Zbliżone częstości występowania stanu sprawności w skali ECOG 0-1 odnotowano w pozostałych odnalezionych publikacjach, w których analizie poddano chorych z chłoniakiem grudkowym. Dane dotyczące odsetka pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1 mieściły się w zakresie od 85,0% (Zha 2021) do 90,9% (Gao 2022).

**Tab. 5 Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 wśród chorych z chłoniakiem grudkowym.**

ECOG	Odsetek pacjentów	Źródło
0-1	89,4%	HMRN UK 2022
	90,8%	Patmore 2014
	90,9%	Gao 2022
	90,1%	Wang 2018
	85,0%	Zha 2021

### 2.1.2.4 Linie leczenia chłoniaka grudkowego

Warunkiem kwalifikacji do leczenia Kymriah® jest oporność lub nawrót choroby po drugiej lub kolejnej linii leczenia systemowego. Zgodnie z odnalezionymi danymi literaturowymi oraz danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, oszacowano odsetek pacjentów z FL leczonych poszczególnymi liniami (Tab. 6).

Odsetek pacjentów leczonych 1L przyjęto za opracowaniem *National Institute for Health and Care Excellence* dotyczącym idelalazybu (Zydelig®) w leczeniu chłoniaka grudkowego opornego na dwie wcześniejsze linie leczenia - wskazanie tożsame z wnioskowanym. Jak wskazuje NICE, po postawieniu diagnozy 69,3% pacjentów z FL ma objawową, postępującą chorobę, a tym samym otrzymuje aktywne leczenie (NICE 2018).

Spośród pacjentów leczonych 1L, odsetek chorych przyjmujących 2L przyjęto za publikacją Wang 2018 - generycznym modelem, w którym wykorzystano dane obserwacyjne oparte na populacji brytyjskiej, do przewidywania kosztów, długości życia oraz lat życia skorygowanych o jakość (Wang 2018).

Zbliżony odsetek pacjentów leczonych w ramach 2L oszacowano w publikacji Batlevi 2020, w której analizowano dane dotyczące 1 446 dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym FL w latach 1998-2009. Spośród 922 pacjentów leczonych 1L, 457 (49,6%) przyjęło terapię 2L (Batlevi 2020). W ramach scenariusza maksymalnego przetestowano odnotowany w publikacji Batlevi 2020 odsetek pacjentów leczonych w ramach drugiej linii.

Odsetek pacjentów leczonych w ramach 3L przyjęto zgodnie z danymi odnotowanymi w brytyjskim rejestrze *Haematological Malignancy Research Network* dotyczącym pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Dane przedstawione w rejestrze dotyczą wszystkich nowych pacjentów w Wielkiej Brytanii, u których zdiagnozowano FL stopnia 1-3A pomiędzy 1 września 2004 roku, a 31 sierpnia 2019 roku. Spośród 342 pacjentów z FL leczonych w ramach 2L, 114 (33,3%) rozpoczęło leczenie 3L (HMRN UK 2022).

Najniższy odsetek pacjentów odnotowano dla chorych leczonych w ramach trzeciej i kolejnej linii leczenia - 23,3% (NICE 2018, Wang 2018). Aby zaadresować odnalezioną wartość, w scenariuszu minimalnym przetestowano odsetek pacjentów leczonych w ramach trzeciej i kolejnej linii leczenia.

Tab. 6 Linie leczenia chłoniaka grudkowego.

Linia leczenia FL	Odsetek pacjentów	Źródło
1L	69,3%	NICE 2018
2L	43,4%	Wang 2018
	49,6%	Batlevi 2020
3L	33,3%	HMRN UK 2022
≥3L	23,3%	NICE 2018, Wang 2018
1L - pierwsza linia leczenia; 2L - druga linia leczenia; 3L - trzecia linia leczenia; ≥3L - trzecia i kolejne linie leczenia; FL - chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i> ).		

### 2.1.2.5 Pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego





[REDACTED]

#### **2.1.2.6 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku**

W [REDACTED] podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy), natomiast w [REDACTED] podsumowano ostateczną wielkość populacji docelowej w zależności od przyjętego scenariusza (podstawowy, minimalny, 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]

ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; FL - chłoniaka grudkowy (ang. *follicular lymphoma*); HMRN - *Haematological Malignancy Research Network*; KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów; NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

Wnioskowana technologia (tisagenlecleucel, preparat Kymriah®) jest refundowana od:

- 01.09.2021 w ramach programu lekowego B.65 (Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną),
- 01.05.2022 w ramach programu lekowego B.93 (Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe), który od 01.01.2023 został włączony do programu lekowego B.12 (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe).

Zidentyfikowano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych tisagenlecleucelem we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna. Mimo iż tisagenlecleucel w tym wskazaniu jest refundowany od września 2021 roku, nie zidentyfikowano danych dotyczących liczby pacjentów leczonych tisagenlecleucelem w 2021 roku. Dane takie powinny pojawić się w uchwale Rady NFZ za rok 2021 (brak takich danych prawdopodobnie z uwagi na proces włączania pacjentów do programu lekowego/fazę podpisywania umów przez świadczeniodawców na realizację programu lekowego). Dostępne dane NFZ dotyczą I-go półrocza 2022 roku (pierwszy efektywny okres realizacji leczenia tisagenlecleucelem w ramach programu lekowego B.65) (Uchwała Rady NFZ nr 19/2022/IV). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

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

- wszyscy pacjenci z oszacowanej liczebności populacji docelowej zostaną włączeni do PL - populacja docelowa zostanie osiągnięta w pierwszym roku;
- włączenie wnioskowanej populacji do programu lekowego spowoduje całkowitą redukcję liczby pacjentów z R/R FL leczonych terapią standardową w sytuacji oporności na co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia;
- włączenie wnioskowanej populacji do programu lekowego spowoduje przejęcie przez tisagenlecleucel udziałów w rynku terapii standardowej - udział tisagenlecleucelu wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy;
- leczenie w ramach PL polegać będzie na podaniu pojedynczej infuzji dożyłnej tisagenlecleucelu;
- założono, że infuzję rzeczywiście otrzyma 99,0% pacjentów zakwalifikowanych do PL - nie wszyscy pacjenci zakwalifikowani do PL otrzymają infuzję, np. w wyniku zgonu lub przeciwwskazań do podania preparatu (założenie w oparciu o badanie ELARA).

W [REDAKT] zestawiono oszacowanie liczebności populacji w I i II roku refundacji na podstawie oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawionego w rozdziale 2.1.2.

[REDACTED]

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

## 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

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

[REDACTED]

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

## 2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

## 2.3 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przebieg czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajęcia

zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (Rozporządzenie MZ 2021).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Mając na uwadze czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje w lata 2024 (I rok) i 2025 (II rok).

## 2.4 Analizowane koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania poszczególnych leków (z uwagi na różnice w tych kosztach wynikające z innego harmonogramu dawkowania leków dopuszczanego w ChPL),
- koszty związane z lekami tj.
  - dla leku Kymriah - koszt leukaferezy, chemioterapii pomostowej, chemioterapii limfodeplecyjnej,
  - dla terapii standardowej - koszt chemioterapii podtrzymującej,
- koszty związane z obserwacją po leczeniu oraz
- koszty leczenia działań niepożądanych.

### 2.4.1 Koszty leków

#### 2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację tisagenlecleucelu (Kymriah®) w ramach istniejącego programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10 C82; C83; C85)” (aneks 7.1).

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy

odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,

- b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
  - 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego Kymriah® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Obecnie produkt leczniczy Kymriah® znajduje się w wykazie leków refundowanych (grupa limitowa „1226.0, Tisagenlecleucel”) w dwóch programach lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” oraz
- B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie produktu leczniczego Kymriah® w obecnej grupie limitowej.

#### 2.4.1.2 Koszt leku Kymriah®

[REDAKTOWANE]

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie tisagenlecleucelu (Kymriah®) w trybie refundacji leku w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje opakowanie preparatu Kymriah®:

- $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  komórek, dyspersja do infuzji.

Wnioskowana cena zbytu netto tisagenlecleucelu (Kymriah®) wynosi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted]

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

[Redacted]

Ze względu na fakt, że u części pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego nie dojdzie do infuzji tisagenlecleucelu z powodu np. przedwczesnego zgonu lub występujących przeciwwskazań do podania preparatu, w modelu uwzględniono realne koszty płatnika publicznego. Należy podkreślić, że płatnik publiczny ponosi koszty refundacji preparatu Kymriah® wyłącznie u pacjentów, u których doszło do infuzji tisagenlecleucelu. Zgodnie z danymi pochodzącymi z jednoramiennego badania klinicznego ELARA (Fowler 2022), u 99,0% (97/98) doszło do infuzji, w związku z czym u wspomnianego odsetka pacjentów będzie możliwe rozliczenie leczenia [Redacted]

[Redacted]

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

### 2.4.1.3 Koszt terapii standardowej

Koszt chemioterapii został oszacowany jako średni koszt najczęściej stosowanych schematów w chemioterapii we wnioskowanej populacji. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Częstość stosowania poszczególnych schematów w III linii leczenia w Polsce oszacowano na podstawie [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]







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

## 2.4.2 Koszt podania leków

### 2.4.2.1 Podanie leku Kymriah®

Lek Kymriah® podaje się w infuzji dożylniej (ChPL Kymriah®). Przyjęto założenie, że koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu leczenia FL będzie analogiczny jak w programie lekowym B.93 dla leku Kymriah® „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe”. Założono, że lek podawany będzie podczas hospitalizacji w trybie jednego dnia związanej z wykonaniem programu (Tab. 18).

Według danych z badania ELARA, [REDAKT] pacjentów po infuzji leku Kymriah® wymagało hospitalizacji przez średnio [REDAKT], bez uwzględnienia hospitalizacji w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT). Koszt hospitalizacji po infuzji leku Kymriah® przyjęto wg wyceny świadczenia hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego B.93 (Tab. 18). Oszacowanie kosztu hospitalizacji po podaniu leku Kymriah® przedstawiono w Tab. 20.

Według danych z badania ELARA pacjenci wymagali pobytu na oddziale intensywnej terapii, które nie jest związane z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin (CRS), przez średnio [REDAKT] (ELARA, dane nieopublikowane dostępne w modelu). Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii jest określany na podstawie liczby punktów w skali TISS-28. W publikacji badania ELARA nie były dostępne dane dotyczące średniej liczby punktów TISS-28 u pacjentów, którzy otrzymali produkt Kymriah®. Wobec powyższego przyjęto średni koszt osobodnia terapii na oddziale OAIIT dla dorosłych wg Zarządzenia 1/2022/DSOZ, tj. jak dla pacjentów z liczbą punktów TISS-29  $\geq$  19 punktów. Oszacowanie kosztu pobytu pacjentów w OAIIT, które nie jest związane wystąpieniem CRS, przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 18. Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu B.93 (Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]).

Kod produktu	Świadczenie	Koszt [zł]*
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72

\* 1 pkt = 1 zł

Tab. 19. Średni koszt pobytu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (Zarządzenie 1/2022/DSOZ).

Kody produktu	Świadczenie	Średni koszt [zł]*
Od 5.53.01.0005019 do 5.53.01.0005077	Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 $\geq$ 19 pkt	3 234,11

\* 1 pkt = 1 zł

Tab. 20. Koszt hospitalizacji po podaniu leku Kymriah®.

Parametr	Wartość	Źródło
Odszetek pacjentów wymagających hospitalizacji po infuzji leku Kymriah®	[REDAKT]	[REDAKT]
Długość hospitalizacji	[REDAKT]	[REDAKT]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji/osobodzień	486,72 zł	Zarządzenie 160/2022/DGL [Zal. 1]
<b>Całkowity koszt hospitalizacji po infuzji leku Kymriah®</b>	████████	████████

\* bez uwzględnienia pobytu na oddziale OAiIT

Tab. 21. Koszt pobytu na OAiIT po podaniu leku Kymriah®, nie związany z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin.

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia liczba dni pobytu w OAiIT	████████	████████████████████
Średni koszt pobytu w OAiIT	3 234,11 zł	Zarządzenie 1/2022/DOSZ
<b>Całkowity koszt hospitalizacji po infuzji leku Kymriah®</b>	████████	████████

## 2.4.2.2 Podanie terapii standardowej

████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████

Tab. 22. Koszt podania schematów chemioterapii indukcyjnej.

Parametr	Wartość			Źródło
	████████	████████	████████	
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (5.08.05.0000175)	390,00*			Zarządzenie 44/2022/DGL
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 1-3) (5.08.05.0000170)	686,00*			
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 4+) (5.08.05.0000170)	612,73*			
Liczba dni hospitalizacji na cykl leczenia [dni]	1	1	4	Tab. 17
Całkowity koszt hospitalizacji/cykl [zł]	390,00	390,00	2 670,73	Oszacowanie

\* 1 pkt = 1 zł

## 2.4.3 Koszty związane z lekiem Kymriah®

Przed infuzją leku Kymriah® pacjenci poddawani są następującym etapom przygotowawczym: leukaferezy i mrożenia zebranych limfocytów, chemioterapii pomostowej, chemioterapii limfodeplecyjnej. Kolejnym etapem jest podanie leku Kymriah® i obserwacja po leczeniu. Koszty każdego z etapów liczone są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

### 2.4.3.1 Leukafereza

Leukafereza polega na zebraniu limfocytów T od pacjenta, które następnie podlegają mrożeniu. Pobranie limfocytów dawcy rozliczane jest wg faktury wystawionej przez ośrodek (Zarządzenie 10/2023/DSOZ). Ze względu na brak wyceny procedury pobrania limfocytów bezpośrednio od chorego, w analizie przyjęto średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego opublikowany przez AOTMiT w raporcie dotyczącym ustalenia taryfy świadczeń pobierania i przetoczenia limfocytów (AOTMiT 2017). Założono, że przyjęty średni koszt pobrania limfocytów obejmuje również koszt mrożenia pobranego materiału. Oszacowanie kosztu leukaferazy przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Oszacowanie kosztu leukaferazy.

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa*	Koszt [zł]	Źródło
5.53.01.0000004	Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	1**	4 694,16†	Zarządzenie 10/2023/DSOZ, AOTMiT 2017
5.53.01.0000003	Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 437	1 437,00	Zarządzenie 10/2023/DSOZ
Koszt leukaferazy			6 131,16	-

\*1 pkt = 1 zł; \*\* rozliczenie na podstawie faktury; † średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego, wg danych pozyskanych od 6 ośrodków (AOTMiT 2017)

### 2.4.3.2 Chemioterapia pomostowa

Chemioterapia pomostowa (ang. *bridging chemotherapy*) ma na celu ustabilizowanie choroby podczas oczekiwania na wytworzenie i wlew leku Kymriah®. Według badania ELARA u [REDACTED] pacjentów, którzy otrzymali infuzję Kymriah®, konieczne było podanie chemioterapii pomostowej. Według danych w badaniu ELARA pacjenci najczęściej stosowali schemat R-GemOx (ELARA, dane nieopublikowane dostępne w modelu). Ponieważ całkowita długość podawania leków w schemacie wynosi 2 dni założono, że wszyscy pacjenci otrzymają leki podczas 2-dniowej hospitalizacji (Tab. 24). Oszacowanie kosztu hospitalizacji związanego z podaniem schematu R-GemOx przedstawiono w Tab. 27. Oszacowanie kosztu leków przedstawiono w Tab. 24 - Tab. 26.

Zgodnie z zarządzeniem 72/2022/DGL podczas leczenia pacjenta produktem Kymriah® w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe” (ang. *Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL*) nie stosuje się przepisu §14 ust. 2. Zarządzenia, a więc gdy u pacjenta stosowane są jednocześnie leki z katalogu leków stosowanych w chemioterapii lub substancje z katalogu substancji stosowanych w chemioterapii wówczas rozliczane są one oddzielnie, w ramach leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapia (Zarządzenie 72/2022/DGL).

Jednocześnie w rozporządzeniu NFZ dotyczącym leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapia u pacjentów z DLBCL leczonych Kymriah® w ramach programu lekowego B.93 dopuszczono możliwość rozliczenia (Zarządzenie 72/2022/DGL, §14 ust. 7.):

- jako świadczenia podstawowego produktu z katalogu świadczeń podstawowych o kodzie 5.08.05.0000170 - leczenie hematologiczne dorosłych;

- świadczenia 5.08.08.0000174 - diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B akcykaptagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem - monitorowanie terapii.

Ze względu na analogiczny schemat leczenia produktem Kymriah® pacjentów z FL co pacjentów z DLBC można założyć, że tak samo rozliczane będą świadczenia z zakresu chemioterapii, które będą generowane w czasie leczenia lekiem Kymriah® w ramach proponowanego programu lekowego leczenia FL.

**Tab. 24. Schemat stosowany podczas chemioterapii pomostowej przed podaniem leku Kymriah®.**

Leki w schemacie (R)-Gem-Ox	Dawkowanie	Źródło
gemcytabina	1200 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia, IV	Corazzelli 2009
oksalipiatyna	120 mg/m <sup>2</sup> 2. dnia, IV	
rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia, IV	

IV - dożylnie (ang. *intravenously*)

**Tab. 25. Koszt 1 mg leków w schemacie (R)-Gem-Ox.**

Lek	Koszt za 1 mg [zł]	Źródło
gemcytabina	0,05	DGL 2022a
oksalipiatyna	0,36	
rytuksymab	3,55	

**Tab. 26. Zestawienie kosztów leczenia schematem (R)-Gem-Ox.**

Lek	Liczba mg w jednym podaniu [mg]	Liczba podań w cyklu	Cena za fiolkę leku [zł]	Liczba fiolek na cykl leczenia	Całkowity koszt leków na pacjenta [zł]
gemcytabina	2 280	1	45,47 (1000 mg)	3	136,41
oksalipiatyna	228	1	35,78 (100 mg)	3	107,33
rytuksymab	713	1	354,71 (100 mg)	8	2 837,69
Suma					3 081,44

**Tab. 27. Koszt podania schematu (R)-Gem-Ox.**

Parametr	Wartość	Źródło
Wycena punktowa hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 1-3) (5.08.05.0000170)	686,00 pkt*	Zarządzenie 44/2022/DGL
Koszt NFZ za osobodzeń [zł]	686,00	-
Liczba dni hospitalizacji na cykl leczenia [dni]	2	-
Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię pomostową [%]	■	■
Całkowity koszt hospitalizacji [zł]	■	■

\* 1 pkt = 1 zł

### 2.4.3.3 Chemioterapia limfodeplecyjna

Według ChPL Kymriah u pacjentów z FL konieczne jest kondycjonowanie przed leczeniem, tzw. chemioterapia limfodeplecyjna. Jeżeli u pacjenta występuje istotna cytopenia (np. liczba białych krwinek (ang. *white blood cells*, WBC) wynosi  $\leq 1\ 000$  komórek/ $\mu\text{l}$  w okresie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję) chemioterapia limfodeplecyjna może być pominięta (ChPL Kymriah).

Zalecanym schematem chemioterapii limfodeplecyjnej jest fludarabina i cyklofosfamid podawane przez 3 dni, a u pacjentów, u których podczas poprzedniego 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, bendamustyna (ChPL Kymriah) (Tab. 28).

Według danych z badania ELARA [REDAKTOWANE] pacjentów stosowało schemat fludarabina + cyklofosfamid, a u [REDAKTOWANE] zastosowano bendamustynę w monoterapii (5/97; EMA 2022).

Przyjęto założenie, że podanie chemioterapii będzie się wiązało z hospitalizacją zarówno dla schematu 1, jak i dla schematu 2, przy czym czas hospitalizacji będzie odpowiadał liczbie podań leków.

Tab. 28. Schemat stosowany w chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem leku Kymriah®.

Lek	Dawkowanie	Źródło
<b>Schemat 1</b>		ChPL Kymriah
fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup> przez 3 dni, IV*	
cyklofosfamid	250 mg/m <sup>2</sup> przez 3 dni, IV	
<b>Schemat 2</b>		
bendamustyna	90 mg/m <sup>2</sup> przez 2 dni, IV	

IV - dożylnie (ang. *intravenously*); \* ze względu na brak w chwili obecnej refundacji fludarabiny w formie koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji w analizie przyjęto, że pacjenci będą stosować fludarabinę doustnie, która jest refundowana (Obwieszczenie MZ).

Tab. 29. Koszt 1 mg leków w schematach chemioterapii limfodeplecyjnej.

Lek	Koszt za 1 mg	Źródło
<b>Schemat 1</b>		
fludarabina	8,16	Obwieszczenie MZ
cyklofosfamid	0,06	Dane przetargowe
<b>Schemat 2</b>		
bendamustyna	1,46	DGL 2022a



Tab. 30. Zestawienie kosztów schematów stosowanych w chemioterapii limfodeplecyjnej.

Lek	Liczba mg w jednym podaniu [mg]	Liczba podań	Cena za fiolkę leku [zł]	Liczba fiolek na jedno podanie	Całkowity koszt leków na pacjenta [zł]
<b>Schemat 1</b>					
fludarabina	47,50	3	1 631,83 (opak.)	0,24*	1 162,68
cyklofosfamid	475,00	3	11,54 (200 mg)	3	103,87
<b>Suma</b>					<b>1 266,55 zł</b>
<b>Schemat 2</b>					
bendamustyna	171,00	2	36,49 (25 mg)	7	510,87 zł
<b>Suma</b>					<b>510,87 zł</b>

\* ponieważ fludarabina jest podawana doustnie podczas hospitalizacji, przyjęto dzielenie opakowań - pozostałe tabletki z opakowania mogą być wykorzystane przez kolejnego pacjenta

Tab. 31. Średni koszt chemioterapii limfodeplecyjnej przed infuzją leku Kymriah®.

Schemat	Udział pacjentów stosujących schemat (ELARA)	Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej [zł]	Źródło
Fludarabina + cyklofosfamid (schemat 1)	94,8%	1 266,55	Tab. 30
Bendamustyna (schemat 2)	5,2%	510,87	
<b>Średnia</b>		<b>1 227,60</b>	<b>Oszacowanie</b>

Tab. 32. Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej.

Parametr	Fludarabina + cyklofosfamid (schemat 1)	Bendamustyna (schemat 2)	Źródło
Wycena punktowa hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (dzień 1-3) (5.08.05.0000170)	686,00 pkt*		Zarządzenie 44/2022/DGL
Koszt NFZ za osobodzień [zł]	686,00		-
Liczba dni hospitalizacji na cykl leczenia [dni]	3	2	-
Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną [%]	■	■	■
Całkowity koszt hospitalizacji [zł]	2 058,00	1 372,00	Oszacowanie
<b>Średni koszt hospitalizacji</b>	■		■

\* 1 pkt = 1 zł

## 2.4.4 Koszty związane z terapią standardową

### 2.4.4.1 Chemioterapia podtrzymująca

Chemioterapia podtrzymująca rytuksymabem stosowana jest u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą ■■■■■. Zalecany jest rytuksymab

w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 mies. przez 2 lata (PTOK 2020). Wobec powyższego odsetek pacjentów z ramienia komparatora, u których zastosowana zostanie terapia podtrzymująca rytuksymabem, [REDACTED]. Przyjęto, że podanie chemioterapii podtrzymującej rytuksymabem będzie rozliczane w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (Tab. 34).

Tab. 33. Zestawienie kosztów leków stosowanych w ramach w chemioterapii podtrzymującej

Lek	Dawkowanie	Źródło	Liczba mg w jednym podaniu [mg]	Cena za fiolkę/tabletkę leku [zł] (mg w fiołce)	Liczba fiolek/tabletek na podanie	Liczba podań w cyklu	Całkowity leków jednego cyklu/na pacjenta [zł]
<b>Terapia podtrzymująca rytuksymabem</b>							
rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia, IV; co 3 mies. przez 2 lata	PTOK 2020	712,50	354,71 (100 mg)	3	1	1 064,14
				1 773,56 (500 mg)	1		1 773,56
<b>SUMA</b>							<b>2 837,69</b>



- w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS (w uzasadnionych przypadkach) wykonywanie badań: CRP, ferrytyna, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywanie badań zgodnie z nimi);
- dalsze monitorowanie pacjenta pod kątem CRS po upływie pierwszych 10 dni od infuzji (decyduje lekarz);
- wykonanie morfologii krwi obwodowej i badań biochemicznych (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity) - co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

Badania w celu określenia skuteczności leczenia obejmują:

- co 3 mies. monitorowanie z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-CT przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T.

W pierwszym roku od podania leku Kymriah® u pacjentów w stanie PFS przyjęto koszt monitorowania terapii za kosztem diagnostyki w programie leczenia chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe B.93 (Tab. 36). Dodatkowo w pierwszym roku uwzględniono również jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia (Tab. 37).

Zgodnie z wytycznymi PTOK u pacjentów z FL, którzy zakończyli leczenie przeprowadza się badania podmiotowe i przedmiotowe oraz badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są wskazania kliniczne. Badanie tomografii komputerowej (TK) należy wykonywać nie częściej niż co 6 mies. przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co roku lub kiedy są wskazania kliniczne (PTOK 2020,

Tab. 38). Założono, że pacjent w latach 2-4 od zakończenia leczenia będzie miał średnio 4 wizyty specjalistyczne, które uwzględniają również badania biochemiczne i morfologię krwi (Tab. 39). Koszt tomografii oszacowano na podstawie Zarządzenia 171/2022/DSOZ jako średnią ze świadczeń dotyczących badania TK dwóch okolic anatomicznych (Tab. 40).

**Tab. 36. Roczny koszt monitorowania leczenia po podaniu leku Kymriah®.**

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]	Źródło
5.08.08.0000174	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem - monitorowanie terapii	4 780,00	Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 2]

**Tab. 37. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]).**

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† 1 punkt = 1 zł

**Tab. 38. Badania przeprowadzane podczas monitorowania leczenia  $\geq 2$  roku pacjentów w stanie PFS w ramieniu Kymriah®.**

Parametr	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.	$\geq 5.$ roku	Źródło
Porada specjalistyczna	4	4	4	4	1	Na podstawie PTOK 2020
TK	2	1	1	1	1	

**Tab. 39. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Zał. 2]).**

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł] †
5.30.00.0000012	W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

† 1 punkt = 1 zł

**Tab. 40. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Zał. 1]).**

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

† 1 punkt = 1 zł

#### 2.4.5.2 Obserwacja po leczeniu terapią standardową

Zgodnie z wytycznymi PTOK pacjenci z FL do 5 roku od zakończenia leczenia przechodzą badania przedmiotowe i podmiotowe oraz badania laboratoryjne co 3-6 mies. W analizie przyjęto, że pacjenci w ramieniu terapii standardowej w stanie PFS będą mieli 4 wizyty specjalistyczne w roku, które obejmują również badania laboratoryjne. Jednocześnie założono, że w ramach monitorowania leczenia lekami z katalogu chemioterapii pacjenci będą mieć okresową ocenę skuteczności chemioterapii. Według Zarządzenia 157/2022/DGL ocena skuteczności chemioterapii nie może odbywać się częściej niż raz na miesiąc oraz rzadziej niż raz na 3 miesiące. Przyjęto konserwatywne założenie, że ocena skuteczności chemioterapii będzie przeprowadzana co 3 mies., a koszt ten będzie naliczany pacjentom do momentu wystąpienia progresji. Ponadto pacjenci będą mieli przeprowadzone badanie TK z częstością zgodną z wytycznymi PTOK 2020. Podsumowanie harmonogramu badań przyjętych w analizie w ramieniu terapii standardowej zestawiono w Tab. 41.

Przyjęto założenie, że badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz badania laboratoryjne będą rozliczone w ramach wizyty specjalistycznej W12. Koszt tomografii oszacowano na podstawie Zarządzenia 171/2022/DSOZ jako średnią ze świadczeń dotyczących badania TK dwóch okolic anatomicznych. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii przyjęto za Zarządzeniem 157/2022/DGL (Tab. 42).

**Tab. 41. Harmonogram badań przeprowadzanych u pacjentów z FL po zakończonym leczeniu w ramieniu chemioterapii (na podstawie PTOK 2020).**

Rok od zakończenia leczenia	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	> 5 roku	Źródło
Badania przedmiotowe i podmiotowe	4	4	4	4	4	1	PTOK 2020
Badania laboratoryjne	4	4	4	4	4	1	
TK	2	2	1	1	1	1	
Ocena skuteczności leczenia chemioterapią*	4	4	4	4	4	4	Zarządzenie 157/2022/DGL

**Tab. 42. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 157/2022/DGL).**

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

† 1 pkt = 1 zł

## 2.4.6 Koszt leczenia działań niepożądanych

### 2.4.6.1 Koszt leczenia zespołu uwalniania cytokin

W modelu uwzględniono koszty leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) po podaniu leku Kymriah®. CRS nie występuje po podaniu chemioterapii, wobec czego nie został uwzględniony w ramieniu terapii standardowej.



Zgodnie z ChPL Kymriah® ośrodek musi dysponować tocilizumabem do stosowania w przypadku wystąpienia CRS. Według ChPL Kymriah® leczenie tocilizumabem wdrażane jest u pacjentów z objawami wymagającymi umiarkowanej interwencji, po niepowodzeniu leczenia objawowego. W przypadku CRS tocilizumab podaje się w dawce 8 mg/kg m.c. (maks. 800 mg) u pacjentów z masą ciała  $\geq 30$  kg. Jeżeli nie nastąpi poprawa postępowanie powtarza się co 8 godzin, przy czym maksymalna liczba dawek tocilizumabu wynosi 4 (ChPL Kymriah).

W Tab. 43 przedstawiono oszacowanie kosztu jednej dawki tocilizumabu. Koszt jednego zdarzenia CRS oszacowano jako sumę kosztów ponoszonych na tocilizumab i pobyt pacjentów w OAiIT z powodu CRS. Na podstawie danych z badania ELARA określono odsetek osób, u których konieczne jest podanie tocilizumabu oraz osoby, które wymagają pobytu w OAiIT z powodu CRS. Koszt leczenia jednego zdarzenia CRS przedstawiono w Tab. 44.

**Tab. 43. Oszacowanie kosztu dawki tocilizumabu do stosowania w przypadku wystąpienia zespołu CRS.**

Lek	Dawkowanie (ChPL Kymriah)	Koszt NFZ za mg [zł] (Dane przetargowe)	Zapotrzebowanie/dawkę [mg]	Koszt NFZ dawki [zł]
tocilizumab	8 mg/kg m.c.	3,24	620,00	2 008,75

Tab. 44. Oszacowanie kosztu leczenia jednego zdarzenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) związanego z podaniem leku Kymriah®.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt dawki tocilizumabu [zł]	2 008,75	Tab. 43
Odsetek pacjentów z CRS stosujących tocilizumab	■	■
Średnia liczba dawek tocilizumabu/pacjenta	■	■
<b>Koszt leczenia tocilizumabem/zdarzenie CRS</b>	■	■
Koszt osobodnia pobytu w OAiT [zł]	3 234,11	Tab. 19
Odsetek pacjentów przyjętych do OAiT z powodu CRS	■	■
Średni czas pobytu w OAiT z powodu CRS [dni]	■	■
<b>Koszt pobytu w OAiT/zdarzenie CRS [zł]</b>	■	■
<b>Sumaryczny koszt leczenia CRS/zdarzenie [zł] (SUMA)</b>	■	■

Tab. 45. Oszacowanie kosztu leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) po podaniu leku Kymriah®.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z CRS po podaniu Kymriah®	■	■
Sumaryczny koszt leczenia CRS/zdarzenie [zł]	■	■
<b>Koszt leczenia CRS po podaniu Kymriah® [zł]</b>	■	■

#### 2.4.6.2 Koszt leczenia aplazji komórek B

Aplazja komórek B często występuje podczas leczenia pacjentów z wnioskowanej populacji. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin stosuje się w celu zmniejszenia objawów. Na podstawie danych literaturowych przyjęto, że schemat dawkowania wynosi 400 mg/kg m.c. co 4 tyg. (Compagno 2014). ■

■ Przyjęto założenie, że w ramieniu terapii standardowej odsetek pacjentów wymagających podania immunoglobulin dożylnych oraz średnia liczba dawek będzie taka sama, jak u pacjentów w badaniu ELARA przed podaniem leku Kymriah®. Oszacowanie kosztu leczenia przetoczeniami immunoglobulin na cykl oraz całkowitego kosztu w każdym z ramion analizy przedstawiono odpowiednio w ■ i Tab. 48.



Tab. 46. Koszty jednostkowe leczenia przetoczeniami immunoglobulin.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*	Źródło
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za 1g)	340,2	340,2	Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,0	270,0	Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ

\* 1 pkt= 1 zł

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

Tab. 48. Oszacowane całkowite koszty leczenia przetoczeniami immunoglobulin.

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

### 2.4.6.3 Koszt pozostałych zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszt leczenia innych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia lekiem Kymriah® i terapią standardową. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o  $\geq 3$  stopnia nasilenia, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w poszczególnych ramionach (Kymriah® i terapia standardowa). Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2020), które przypisano do poszczególnych działań niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 49).

Tab. 49. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Leukopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Zmniejszona liczba limfocytów	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0
Limfopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Zmniejszona liczba neutrofilii	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i> )		3 357,38
Trombocytopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	1 268,74
Zmniejszona liczba białych krwinek	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0

## 2.5 Scenariusze analizy

### 2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci (100%) z wnioskowanej populacji z R/R FL są leczeni wyłącznie terapią standardową [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Częstość stosowania poszczególnych schematów w III linii leczenia w Polsce oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE].

W scenariuszu istniejącym założono, że terapia wiąże się z generowaniem kosztów leku oraz podania leków, kosztów chemioterapii podtrzymującej, obserwacji po leczeniu oraz kosztów leczenia działań niepożądanych. Wymienione koszty generowane są zarówno w I, jak i II roku analizy ze względu na kwalifikację do programu lekowego wszystkich pacjentów z populacji docelowej.

## 2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci z populacji docelowej (trzy warianty liczebności populacji docelowej - najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny) będą od razu włączeni do programu lekowego osiągając liczebność populacji docelowej (por. rozdział 2.1.4).

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci dotychczas stosujący wyłącznie terapię standardową w sytuacji nawrotu/oporności na leczenie po co najmniej dwóch liniach, będą włączeni do programu lekowego i leczeni preparatem Kymriah® - udział tisagenlecleucelu w rynku wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy.

Odsetek pacjentów, którzy rzeczywiście otrzymają preparat Kymriah® określono w oparciu o odsetek pacjentów zakwalifikowanych do badania ELARA, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelu. Spośród 98 chorych zakwalifikowanych do badania, infuzję otrzymało 97 z nich (99,0%) (Fowler 2022).

W scenariuszu nowym założono, że terapia tisagenlecleucelem wiąże się z generowaniem kosztów leku oraz podania leku, kosztów związanych z leukaferезą, chemioterapią pomocową, chemioterapią limfodeplecyjną, obserwacją po leczeniu oraz kosztów leczenia działań niepożądanych. Wymienione koszty generowane są zarówno w I, jak i II roku analizy ze względu na kwalifikację do programu lekowego wszystkich pacjentów z populacji docelowej.



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

\* wariant scenariusza maksymalnego - oszacowania na podstawie danych pochodzących z publikacji Batlevi 2020;  
 ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; FL - chłoniaka grudkowy (ang. *follicular lymphoma*); HMRN - *Haematological Malignancy Research Network*; KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów; NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

## 2.6 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę udziału poszczególnych schematów leczenia w III linii na podstawie wyników z publikacji Baltevi 2020.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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]

## 2.7 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

## 3 Wyniki

### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 2.5.1).

Obecnie lek Kymriah® dla pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym nie jest refundowany. Docelowa grupa pacjentów jest w całości (100%) leczona terapią standardową rozumianą jako powszechnie stosowane schematy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







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

### 3.3 Scenariusz minimalny

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

### 3.4 Scenariusz maksymalny

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

[REDACTED]

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

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

### 3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w [REDACTED]. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu tisagenlecleucelu (Kymriah®) w ramach programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe”. Analizę kosztów terapii lekiem Kymriah® przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne FL oraz ograniczenia populacji związane ze stadiem III-IV choroby, stanem sprawności ECOG 0-1 oraz ograniczenia określające odsetki chorych leczonych w poszczególnych liniach leczenia. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty ich podania, dodatkowe koszty związane z poszczególnymi lekami, koszty obserwacji po leczeniu, a także koszty leczenia działań niepożądanych.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji tisagenlecleucelu (Kymriah®) i leczenie wszystkich pacjentów (100%) z populacji docelowej terapią standardową. W scenariuszu nowym założono refundację leku Kymriah® w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej z FL zostaną włączeni do PL w pierwszym roku. Założono, że wprowadzenie populacji dorosłych z R/R FL do programu lekowego B.12 spowoduje całkowitą redukcję liczby pacjentów leczonych terapią standardową już w I roku analizy, a udział tisagenlecleucelu w rynku wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy.

Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. [REDACTED]

Ze względu na fakt, że u części pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego nie dojdzie do infuzji tisagenlecleucelu ze względu na np. przedwczesny zgon lub występujące przeciwwskazania do podania preparatu, w modelu uwzględniono realne koszty płatnika publicznego. Płatnik publiczny ponosi koszty refundacji preparatu Kymriah® wyłącznie u pacjentów, u których doszło do infuzji tisagenlecleucelu. Zgodnie z danymi pochodzącymi z jednoramiennego badania klinicznego ELARA (Fowler 2022), u 99,0% (97/98) doszło do infuzji, w związku z czym u wspomnianego odsetka pacjentów będzie możliwe rozliczenie leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Kroki takie jak oszacowanie liczby zachorowań na chłoniaka grudkowego w Polsce były oparte na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, co gwarantuje najwyższą jakość i adekwatność danych. Jednocześnie parametry takie jak odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1 oraz odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi liniami leczenia pochodziły z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Dane pochodzące z przeglądu piśmiennictwa wskazują na zbliżony odsetek pacjentów leczonych w ramach 2L. Przyjęte odsetki chorych leczonych w 2L odnoszą się do populacji brytyjskiej (43,4%) oraz populacji amerykańskiej (49,6%). Odsetek 49,6% oszacowano w populacji 1 446 dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym FL w latach 1998-2009. Dane dotyczące odsetka pacjentów leczonych w ramach 3L znajdują się zakresie od 23,3% do 33,3%. Przyjęty w modelu odsetek pacjentów leczonych w ramach 3L (33,3%) pochodzi z rejestru dotyczącego wszystkich nowych pacjentów w Wielkiej Brytanii, u których zdiagnozowano FL stopnia 1-3A pomiędzy 1 września 2004 roku, a 31 sierpnia 2019 roku.

[REDACTED]

[REDACTED] Udział poszczególnych schematów leczenia w III linii uzyskano także na podstawie wyników z publikacji Baltevi 2020. [REDACTED]

[REDACTED]

W celu zaadresowania niepewności wyżej wymienionych założeń co do wielkości populacji docelowej oraz innych parametrów uwzględnionych w analizie, zostały one przetestowane w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny oraz maksymalny).

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

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

## 6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla tisagenlecleucelu obejmująca dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym rozszerzy wybór opcji terapeutycznych dla chorych, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [REDACTED]

[REDACTED] Terapia tisagenlecleucelem, w porównaniu do terapii standardowej, która ma charakter paliatywny, stanowi opcję stwarzającą szansę na wyleczenie u pacjentów z FL. Wprowadzenie refundacji tisagenlecleucelu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ wynikającymi z kwalifikacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym do leczenia tisagenlecleucelem w programie lekowym. [REDACTED]








<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

		<p>[Redacted content]</p>
--	--	---------------------------

		
--	--	---

## 7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tab. 62. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).**

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2022 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>○ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>○ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Rozdział 2.1; [REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Rozdział 2.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3
§ 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.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Wykonano

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

## Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO. ....	8
Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. ....	12
Tab. 3 Zachorowalność na chłoniaka grudkowego u pacjentów w wieku $\geq 15$ lat w Polsce w latach 1999-2019 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2020-2025 (opracowanie własne). ....	13
Tab. 4 Stadium zaawansowania chłoniaka grudkowego w momencie rozpoznania choroby. ....	14
Tab. 5 Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 wśród chorych z chłoniakiem grudkowym. ....	14
Tab. 6 Linie leczenia chłoniaka grudkowego. ....	15
.....	17
.....	18
.....	18
.....	20
.....	20
.....	23
.....	23
.....	23
.....	24
Tab. 16. Koszty leków stosowanych w przyjętych schematach chemioterapii indukcyjnej. ....	24
.....	25
Tab. 18. Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu B.93 (Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1]). ....	27
Tab. 19. Średni koszt pobytu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (Zarządzenie 1/2022/DSOZ). ....	27
Tab. 20. Koszt hospitalizacji po podaniu leku Kymriah®. ....	27
Tab. 21. Koszt pobytu na OAiT po podaniu leku Kymriah®, nie związany z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin. ....	28
Tab. 22. Koszt podania schematów chemioterapii indukcyjnej. ....	28
Tab. 23. Oszacowanie kosztu leukaferazy. ....	29



Tab. 24. Schemat stosowany podczas chemioterapii pomostowej przed podaniem leku Kymriah®. ....	30
Tab. 25. Koszt 1 mg leków w schemacie (R)-Gem-Ox. ....	30
Tab. 26. Zestawienie kosztów leczenia schematem (R)-Gem-Ox. ....	30
Tab. 27. Koszt podania schematu (R)-Gem-Ox.....	30
Tab. 28. Schemat stosowany w chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem leku Kymriah®. ....	31
Tab. 29. Koszt 1 mg leków w schematach chemioterapii limfodeplecyjnej. ....	31
Tab. 30. Zestawienie kosztów schematów stosowanych w chemioterapii limfodeplecyjnej. ....	32
Tab. 31. Średni koszt chemioterapii limfodeplecyjnej przed infuzją leku Kymriah®.....	32
Tab. 32. Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej. ....	32
Tab. 33. Zestawienie kosztów leków stosowanych w ramach w chemioterapii podtrzymującej .....	34
Tab. 34. Koszt podania chemioterapii podtrzymującej .....	35
Tab. 35. Maksymalny czas leczenia w ramieniu terapii standardowej. ....	35
Tab. 36. Roczny koszt monitorowania leczenia po podaniu leku Kymriah®.....	36
Tab. 37. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 160/2022/DGL [Załącznik 1]). ....	36
Tab. 38. Badania przeprowadzane podczas monitorowania leczenia $\geq 2$ roku pacjentów w stanie PFS w ramieniu Kymriah®. ....	37
Tab. 39. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Załącznik 2]). ....	37
Tab. 40. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 171/2022/DSOZ [Załącznik 1]). ....	37
Tab. 41. Harmonogram badań przeprowadzanych u pacjentów z FL po zakończonym leczeniu w ramieniu chemioterapii (na podstawie PTOK 2020). ....	38
Tab. 42. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 157/2022/DGL). ....	38
Tab. 43. Oszacowanie kosztu dawki tocilizumabu do stosowania w przypadku wystąpienia zespołu CRS. ....	38
Tab. 44. Oszacowanie kosztu leczenia jednego zdarzenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) związanego z podaniem leku Kymriah®. ....	39
Tab. 45. Oszacowanie kosztu leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS) po podaniu leku Kymriah®. ....	39
Tab. 46. Koszty jednostkowe leczenia przetoczeniami immunoglobulin.....	40
.....	40
Tab. 48. Oszacowane całkowitego kosztu leczenia przetoczeniami immunoglobulin. ....	40
Tab. 49. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2020). ....	40
.....	42

[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	45
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
[REDACTED]	55
[REDACTED]	56
[REDACTED]	58

Tab. 62. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.)..... 69

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Świadczenie gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016. Data ukończenia 13.04.2017.  
[https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty\\_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016\\_przetoczenie\\_limfocyty\\_raport.pdf](https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016_przetoczenie_limfocyty_raport.pdf) [dostęp: 18.01.2023].
- AWA Gazyvaro 2018/88** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudekowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”. Nr: OT.4331.13.2018. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/088/AWA/088\\_AWA\\_OT.4331.13.2018\\_Gazyvaro\\_FL\\_2018.07.13\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/088/AWA/088_AWA_OT.4331.13.2018_Gazyvaro_FL_2018.07.13_BIP.pdf) [dostęp: 02.01.2023]
- Batlevi 2020** Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020 Jul 17;10(7):74.
- ChPL Kymriah®** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 03.02.2023]
- Compagno 2014** Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: a single-center experience in 61 patients. *haematologica.* 2014;99(6):1101-1106.
- Corazzelli 2009** Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Oct;64(5):907-16.
- Dane przetargowe** Tocilizumab - <https://platformazakupowa.pl/transakcja/592651> [dostęp: 20.12.2022]  
Przetarg Jelenia Góra z dnia 21.07.2022 r. Pozostałe leki stosowane w chemioterapii - <https://spzoz.jgora.pl/zp-pn-53-12-2021-dostawa-produktow-leczniczych-stosowanych-w-chemioterapii-oraz-w-ramach-programow-lekowych-dla-potrzeb-wcskj-publicacja-duue-2022-s-089-240472-z-dnia-06-05-2022-r/> [dostęp: 20.12.2022]
- DGL 2022a** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2022 r.  
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8314.html> [dostęp: 18.01.2023]
- DGL 2022b** NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-październik 2022 r.  
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html> [dostęp: 20.01.2023]

<b>EMA 2022</b>	European Medicines Agency. Assessment report. Kymriah. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp: 05.01.2023].
<b>Fowler 2022</b>	Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. <i>Nat Med.</i> 2022 Feb;28(2):325-332.
<b>Gao 2022</b>	Gao F, Zhang T, Liu X et al. Clinical features and outcomes of patients with follicular lymphoma: A real-world study of 926 patients in China. <i>Front Oncol.</i> 2022 Sep 16;12:863021.
<b>HMRN UK 2022</b>	Novartis (data on file). Haematological Malignancy Research Network: Clinical Management and Outcome of Follicular Lymphoma with a focus on Relapsed/Refractory Disease. 2022.
<b>KRN 2019</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza online. Raporty. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor</a> [dostęp: 18.10.2022]
<b>KRN 2020</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza online. Raporty. <a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp: 16.08.2023]
<b>Marcus 2005</b>	Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. <i>Blood.</i> 2005 Feb 15;105(4):1417-23.
<b>NFZ 2020</b>	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2020 roku. <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a> [dostęp:22.12.2022]
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Idelalisib for treating follicular lymphoma refractory to 2 treatments [ID1379]. Committee Papers. <a href="https://www.nice.org.uk/committees/ctg/2018/1379/committee-papers">appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6906724813 (nice.org.uk)</a> [dostęp: 02.01.2023]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r</a> [dostęp: 20.08.2023].
<b>Patmore 2014</b>	Patient's age and treatment for haematological malignancy: a report from the Haematological Malignancy Research Network (HMRN). June 2014
<b>PTOK 2020</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Chłoniak grudkowy. Lech-Marańda E. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf</a> [dostęp: 02.01.2023]
<b>Raport Agencji 2019/303</b>	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7). <a href="https://biopold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/RPT/OT.422.114.2019_Kymriah_tisagenlecleucel_C85.7_BIP.pdf">https://biopold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/RPT/OT.422.114.2019_Kymriah_tisagenlecleucel_C85.7_BIP.pdf</a> [dostęp: 03.02.2023]
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>Swoboda 2021</b>	Swoboda R, Giebel S, Knopińska-Posluszny W, et al. High efficacy of BGD (bendamustine, gemcitabine, and dexamethasone) in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. <i>Ann Hematol.</i> 2021 Jul;100(7):1755-1767.

<b>TLI 5/2022</b>	Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82). Opracowanie analityczne. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Copiktra_5_2022_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Copiktra_5_2022_BIP.pdf</a> [dostęp: 16.08.2023]
<b>Uchwała Rady NFZ nr 19/2022/IV</b>	Uchwała Rady NFZ nr 19/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-192022iv,6608.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-192022iv,6608.html</a> [dostęp: 03.02.2023]
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Van Oers 2006</b>	van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. <i>Blood</i> . 2006;108(10):3295-3301.
<b>Wang 2018</b>	Wang H, Roman E, Crouch S et al. A Generic Model for Follicular Lymphoma: Predicting Cost, Life Expectancy, and Quality-Adjusted-Life-Year Using UK Population-Based Observational Data. <i>Value Health</i> . 2018 Oct;21(10):1176-1185.
<b>Zarządzenie 1/2022/DSOZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-12022dsoz,7474.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-12022dsoz,7474.html</a> [dostęp: 19.12.2022]
<b>Zarządzenie 10/2023/DSOZ [Zał. 3]</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-102023dsoz,7614.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-102023dsoz,7614.html</a> [dostęp: 18.01.2023]
<b>Zarządzenie 157/2022/DGL ujedn. [Zał. 1j]</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 157/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1541/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1541/</a> [dostęp: 20.01.2023]
<b>Zarządzenie 160/2022/DGL [Zał. 1], [Zał. 2]</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 160/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1602022dgl,7594.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1602022dgl,7594.html</a> [dostęp: 19.01.2023]
<b>Zarządzenie 41/2022/DSOZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 41/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-412022dsoz,7508.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-412022dsoz,7508.html</a> [dostęp: 19.12.2022]
<b>Zarządzenie 44/2022/DGL</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-442022dgl,7511.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-442022dgl,7511.html</a> [dostęp: 19.12.2022]
<b>Zarządzenie 72/2022/DGL</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpi-

talne w zakresie chemioterapii. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722022dgl,7530.html> [dostęp: 19.12.2022]

**Zha 2021**

Zha, J., Fan, L., Yi, S. et al. Clinical features and outcomes of 1845 patients with follicular lymphoma: a real-world multicenter experience in China. *J Hematol Oncol* 14, 131 (2021).