

Analiza Wpływu na Budżet

Besponsa[®] (inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 października 2018 r.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.....	12
1 Cel analizy.....	15
2 Metodyka	16
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Besponsa® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją.....	17
4 Perspektywa analizy	20
5 Horyzont czasowy	20
6 Porównywane scenariusze	21
7 Populacja docelowa.....	22
7.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku	22
7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	33
7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	34
7.4 Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej	34
7.5 Podział rynku terapii ALL u dorosłych	35
7.5.1 Scenariusz aktualny	35
7.5.2 Scenariusz nowy	35
7.6 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego	37
8 Analiza kosztów	38
9 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu	42
10 Wyniki analizy wpływu na budżet	44
10.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	44
10.2 Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy	44
10.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	44
10.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	47
10.3 Wyniki analizy wpływu na budżet: warianty skrajne – minimalny i maksymalny	50

10.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	50
10.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	52
10.4	Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości	53
10.4.1	Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Besponsa®	56
10.4.2	Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Besponsa®	59
10.5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	62
11	Aspekty etyczne i społeczne.....	63
12	Dyskusja i ograniczenia	64
13	Wnioski końcowe	66
14	Załączniki.....	68
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	68
14.2	Szczegółowa struktura kosztów miesięcznych.....	68
	Spis tabel.....	71
	Spis wykresów.....	73
	Piśmiennictwo.....	74

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AL	ostre białaczki (ang. <i>acute leukaemias</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
Auto/allo-HSCT	autologiczny / allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous/Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AW	analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BLINA	blinatumomab
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>Complete Remission</i>)
CRI	całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>Complete Remission with Incomplete Haematological Recovery</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
fiol.	fiolka
FLAG	schemat chemioterapii: fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
FLAM	schemat chemioterapii: fludarabina + cytarabina + mitoksantron
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIDAC	schemat chemioterapii oparty na wysokich dawkach cytarabiny (ang. <i>high dose cytarabina</i>)
HSCT	przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
hyper-CVAD	schemat chemioterapii: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + deksametazon
INO	inotuzumab ozogamycyny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
m ²	metr kwadratowy (jednostka miary powierzchni)
mg	miligram

ml	mililitr
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów / liczebność badanej grupy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PDD	przepisywana dzienna dawka (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PPP	perspektywa płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej
PPP+P	perspektywa płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej i świadczeniobiorcy
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do terapii lekowych
R-hyper-CVAD	schemat chemioterapii: rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + deksametazon
rrALL	nawrotowa lub oporna ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>Stem Cell Transplantation</i>)
SoC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego (inotuzumab ozogamicyny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia, w ramach programu lekowego (*Program Besponsa*[®]).

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Besponsa, *Inotuzumab ozogamicin*, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiolka (szklana), Kod EAN: 5907636977193,

we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

Raport został wykonany na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia, MZ). Koszty pacjenta stanowią znikomą część kosztu całkowitego, dlatego wyniki analizy można uogólnić na łączną perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- w **scenariuszu aktualnym**, stanowiącym przedłużenie stanu istniejącego, w którym zakłada się, że w latach przyjętego horyzontu czasowego produkt leczniczy Besponsa[®] nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a w populacji docelowej będzie stosowana standardowa chemioterapia indukująca w schemacie FLAM.
- w **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Besponsa[®] we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, a jako datę wprowadzenia refundacji przyjęto 1 lipca 2019 r.

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu aktualnym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Horyzont czasowy objął pierwsze dwa lata od prognozowanej daty wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Besponsa®, tj. okres od 07.2019 do 06.2021. Przyjęty horyzont odpowiada okresowi trwania pierwszej decyzji refundacyjnej dla produktu Besponsa®.

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Besponsa® została wyznaczona wieloetapowo w oparciu o: polskie i zagraniczne dane epidemiologiczne (w szczególności dane z ogólnopolskiego rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów), informacje odnalezione we wcześniejszych analizach ekonomicznych w tym wskazaniu, ocenianych przez AOTMiT, oraz wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia ALL u dorosłych.

W analizie uwzględniono koszty leków, związane z leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukaemia*) koszty świadczeń opieki zdrowotnej (podanie leków, monitorowanie skuteczności chemioterapii), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, a także koszty związane z przeprowadzeniem zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych (alloHSCT) i koszty opieki paliatywnej.

Biorąc pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, a zatem dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem nie powinien być traktowany jako obciążenie budżetu płatnika wynikające z wprowadzenia refundacji INO,

wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w dwóch równoległych wariantach:

- Z uwzględnieniem wszystkich kosztów (w tym związanych z alloHSCT)
- Bez uwzględnienia kosztów związanych z alloHSCT.

Przeprowadzenie wariantu bez uwzględnienia kosztów alloHSCT jest uzasadnione tym, że terapia bardziej skuteczna, tj. zwiększająca szansę wykonania przeszczepienia (INO), jest w konsekwencji obciążana bardzo wysokimi kosztami procedury [redacted]. Jest to zatem szczególna sytuacja, w której osiągnięcie celu leczenia ALL (umożliwienie wykonania HSCT) działa niejako na niekorzyść skuteczniejszej terapii, gdy generuje wysoki koszt HSCT który nie jest związany z ceną wnioskowanej interwencji.

Przebieg pacjentów w analizie modelowano w miesięcznych cyklach, tj. w każdym miesiącu - począwszy od rozpoczęcia leczenia – pacjentom naliczono miesięczne koszty zależne od czasu od rozpoczęcia terapii. Koszty te zaczerpnięto bezpośrednio z modelu ekonomicznego produktu Besponsa®, pomijając dyskontowanie kosztów i zachowując pozostałe założenia analizy podstawowej CUA (*AE Besponsa® 2018*).

Na analizę wpływu na budżet składają się analiza podstawowa, analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania najbardziej niepewnego kluczowego parametru epidemiologicznego, tj. zachorowalności na ALL u osób dorosłych w Polsce.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Besponsa® ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] rocznie. W wariantach podstawowym przyjęto, że wszyscy chorzy zostaną włączeni do wnioskowanego programu lekowego w scenariuszu nowym, równomiernie w każdym miesiącu danego roku.

W wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym – liczebność populacji docelowej oszacowano na poziomie odpowiednio [REDACTED] rocznie.

Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wariant podstawowy

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Besponsa® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego, kolejno o [REDACTED] (1. rok) oraz

[REDACTED] (2. rok), łącznie [REDACTED] zł w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Besponsa® (07.2019-06.2021).

W równoległe przeprowadzonym wariantcie analizy z pominięciem kosztów alloHSCT, dodatkowe wydatki płatnika zmniejszyły się do poziomu [REDACTED] (1. rok) oraz [REDACTED] (2. rok).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Besponsa®, wynosi kolejno [REDACTED] (1. rok) i [REDACTED] (2. rok) w scenariuszu nowym oraz [REDACTED] w scenariuszu aktualnym. Łączna wartość udzielonego rabatu na lek w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, tj. różnica między wartością refundacji produktu Besponsa® w wariantach bez RSS i z RSS, wynosi kolejno [REDACTED].

Wzrost wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym wynika zarówno z wyższego kosztu inotuzumabu ozogamycyny względem standardowej terapii indukującej (CTH), jak i ponad dwukrotnie wyższego odsetka wykonanych przeszczepień (alloHSCT) wśród leczonych produktem Besponsa®.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

Uwzględniając wszystkie kategorie kosztów (w tym alloHSCT), prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną po wprowadzeniu refundacji produktu Besponsa®: [REDACTED] w wariantcie minimalnym oraz o [REDACTED] w wariantcie maksymalnym.

W analizie z pominięciem kosztów alloHSCT, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno [REDACTED] w wariantcie minimalnym oraz o [REDACTED] w wariantcie maksymalnym.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kwota refundacji produktu leczniczego Besponsa® w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDAKTOWANE] w wariacie minimalnym oraz [REDAKTOWANE] w wariacie maksymalnym.

Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wariant podstawowy

W wariacie bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego, kolejno o [REDAKTOWANE] (1. rok) oraz [REDAKTOWANE] (2. rok), łącznie [REDAKTOWANE] zł w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Besponsa® (07.2019-06.2021).

W równoległe przeprowadzonym wariacie analizy z pominięciem kosztów alloHSCT, dodatkowe wydatki płatnika zmniejszyły się do poziomu [REDAKTOWANE] (1. rok) oraz [REDAKTOWANE] (2. rok).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Besponsa®, wynosi kolejno [REDAKTOWANE] (1. rok) i [REDAKTOWANE] (2. rok) w scenariuszu nowym [REDAKTOWANE] w scenariuszu aktualnym.

Wzrost wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym wynika zarówno z wyższego kosztu inotuzumabu ozogamycyny względem standardowej terapii indukującej (CTH), jak i ponad dwukrotnie wyższego odsetka wykonanych przeszczepień (alloHSCT) wśród leczonych produktem Besponsa®. W dodatkowym wariacie analizy z pominięciem kosztów alloHSCT, inkrementalne wydatki płatnika zmniejszają się do poziomu [REDAKTOWANE] (1. rok) oraz [REDAKTOWANE] (2. rok).

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

Prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną po wprowadzeniu refundacji produktu Besponsa® o [REDAKTOWANE] w wariacie minimalnym oraz o [REDAKTOWANE] w wariacie maksymalnym.

Kwota refundacji produktu leczniczego Besponsa® w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDAKTOWANE] w wariacie minimalnym oraz [REDAKTOWANE] w wariacie maksymalnym.

Analiza wrażliwości

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wnioski z analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS były analogiczne.

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Besponsa® (inotuzumab ozogamycyny) wiązałaby się z umiarkowanym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności inotuzumabu ozogamycyny względem obecnie refundowanej chemioterapii indukującej (AKL *Besponsa*® 2018).

Wzrost wydatków płatnika publicznego jest związany nie tylko z kosztem refundacji produktu Besponsa®, lecz również ze zwiększenia odsetka wykonanych przeszczepień alloHSCT w ramieniu inotuzumabu ozogamycyny. Biorąc

pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem należy traktować jako spodziewaną i nieuniknioną konsekwencję wyższej skuteczności inotuzumabu ozogamycyny, a nie jako obciążenie budżetu płatnika.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza wpływu na budżet	
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 7.2 (str. 33)
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 7.1 (str.22)
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 7.3 (str. 34)
2) oszacowanie 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, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 7.5.2 (str. 35)
3) oszacowanie 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;	Rozdział 10.1 (str. 44)
4) ilościową prognozę 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, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 10.2 (str. 44)
5) ilościową prognozę 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;	Rozdział 10.2 (str. 44)
6) oszacowanie 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 oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 10.2 (str. 44)
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 10.3 (str. 50)
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Rozdział 9 (str. 42)
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdziały 4-9.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	Model (skoroszyt kalkulacyjny) stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Besponsa®.
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 5 (str. 20)
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 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.	Rozdział 10.2 (str. 44)
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 10.2.1 (str. 44)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 0 (str. 47)
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 3 (str. 17)
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

ANALIZA

WPŁYWU NA BUDŻET



1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego (inotuzumab ozogamycyny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia.

Niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym, zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Besponsa, *Inotuzumab ozogamicin*, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiolka (szklana), Kod EAN: 5907636977193,

stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)” (*Program Besponsa®*).

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Besponsa® ze środków publicznych.

2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania inotuzumabu ozogamycyny zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi określonymi w projekcie programu lekowego (*Program Besponsa®*); prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla każdego roku horyzontu czasowego,
- Określenie pozycji rynkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym produkt leczniczy Besponsa® nie jest refundowany ze środków publicznych) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Besponsa® w programie lekowym),
- Ustalenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,
- Wyznaczenie prognozy rocznych kosztów terapii dla scenariuszy aktualnego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego,
- Wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Besponsa®; dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza aktualnego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2016. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego.

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości, w której przeprowadzono obliczenia przyjmując skrajne oszacowania parametrów modelu oraz alternatywne założenia i scenariusze.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Besponsa® i wnioskowanie warunku objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Besponsa® nie podlega refundacji ze środków publicznych (MZ 29/08/2018).

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu leczniczego Besponsa® w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)” (*Program Besponsa®*).

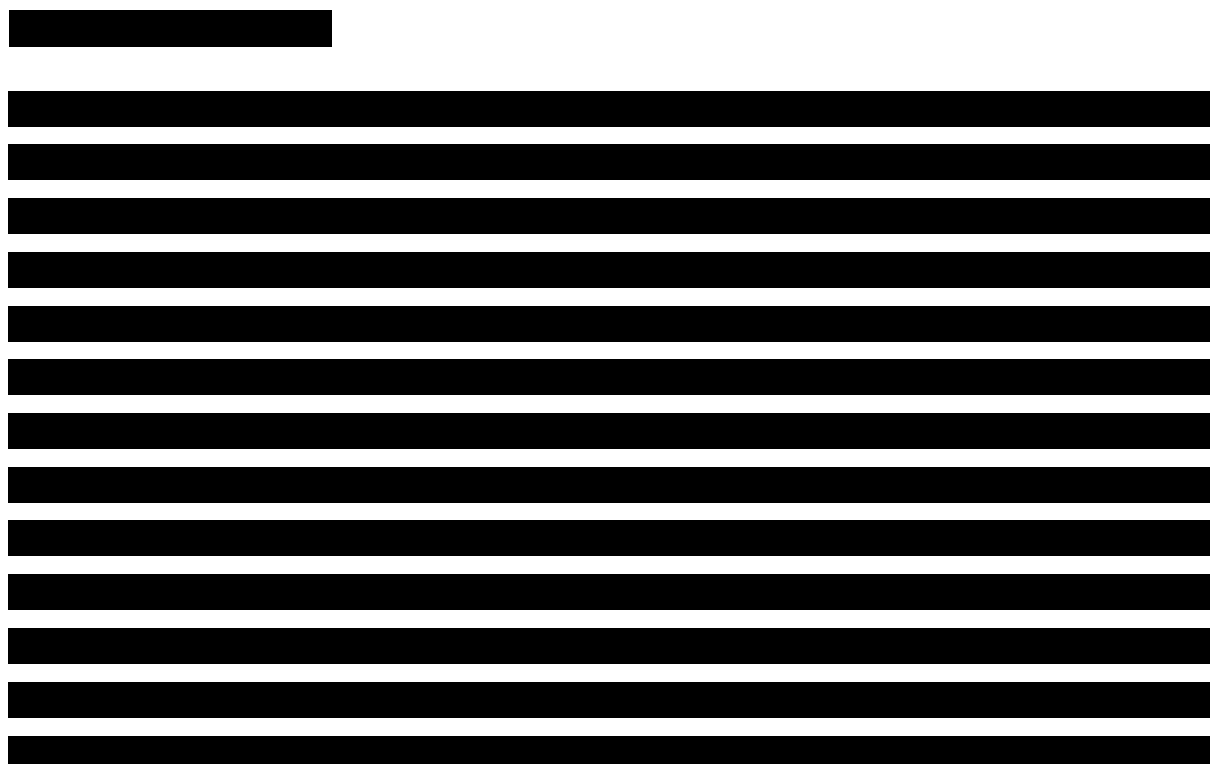


Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Besponsa®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Besponsa®.

Warunek refundacji	Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Nazwa handlowa produktu leczniczego	Besponsa®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka
Zawartość substancji czynnej	Każda fiolka zawiera 1 mg inotuzumabu ozogamycyny
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Wskazanie kliniczne*	Zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)”.
Cena zbytu netto ⁰	██████████
Urzędowa cena zbytu ¹	██████████

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Warunek refundacji	Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Cena hurtowa ²	[REDACTED]
Grupa limitowa ³	[REDACTED]
DDD / PDD	DDD nie ustalone ⁴ / PDD = 0,11 mg ⁵
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności ⁶	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy ⁶	0 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

* zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego *Program Besponsa*[®].

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby tylko produkt leczniczy Besponsa[®].

⁴ Aktualnie nie zostało jeszcze ustalone DDD dla inotuzumabu ozogamycyny (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC26, data dostępu 21.09.2018 r.)

⁵ Obliczone na podstawie średniej liczby zużytych fiolek (7,82 fiolek a 1 mg) oraz średniego czasu leczenia (68,5 dni, w oparciu o liczbę cykli leczenia oraz długość cyklu leczenia) w modelu ekonomicznym (*AE Besponsa*[®] 2018)

⁶ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

4 Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (perspektywa PPP).

W związku ze znikomym udziałem wydatków pacjentów z całkowitym koszcie leczenia ALL (*AE Bespon-^{sa}® 2018*), wyniki analizy można uogólnić na łączną perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i świadczeniobiorców (perspektywa PPP+P), traktując obie perspektywy jako tożsame.

W świetle zapisów wytycznych *AOTMiT 2016* odstępianie od uwzględnienia perspektywy pacjenta jest uzasadnione w przypadku, gdy koszty pacjenta są bardzo małe i nie wpływają istotnie na wyniki analizy.

5 Horyzont czasowy

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy od początku lipca 2019 r. do końca czerwca 2021 r.

W zapisach wymagań minimalnych (*MZ 02/04/2012*) horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, przy czym horyzont nie powinien być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

Przewiduje się, że 2-letni horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Populacja docelowa dla inotuzumabu ozogamycyny jest względnie stała w czasie, nie ma również żadnych innych – poza standardową chemioterapią – leków obecnie refundowanych systemowo (w programach lekowych) w tym wskazaniu w Polsce. Oba te czynniki pozytywnie wpływają na wiarygodność przeprowadzonego modelowania w tym horyzoncie.

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w przyjętym horyzoncie. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz oczekiwany czas trwania procedury refundacyjnej (ok. 8

mies.) uznano, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest druga połowa 2019 roku (od 1 lipca 2019 r.).

Zgodnie z Ustawą o refundacji, w przypadku produktu leczniczego Besponsa® pierwsza decyzja o objęciu refundacją objęłyby okres dwóch lat (*Ustawa 2011*). Horyzont analizy obejmuje zatem pełny okres pierwszej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Besponsa®.

6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet prognozowano wydatki w dwóch alternatywnych scenariuszach:

Scenariusz aktualny stanowi przedłużenie stanu istniejącego na okres 07.2019-06.2021, w którym:

- We wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków,
- Produkt leczniczy Besponsa® nie będzie podlegał finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym,
- Liczebność populacji docelowej utrzyma się na obecnym poziomie.

Scenariusz nowy w wariantcie podstawowym przedstawia sytuację, w której:

- Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Besponsa® we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym,
- Przyjęto, że produkt leczniczy Besponsa® zostanie umieszczony w wykazie leków refundowanych dostępnych w programie lekowym, od dnia 1 lipca 2019 r.
- Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Besponsa® skutkować będzie zmianami w udziałach mierzonych liczbą pacjentów leczonych daną technologią medyczną; zmiany te będą skutkiem wchodzenia na rynek inotuzumabu ozogamycyny,

Szczegółowe omówienie założeń przyjętych w porównywanych scenariuszach przedstawiono w dalszej części analizy.

7 Populacja docelowa

7.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia inotuzumabem ozogamycyny zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego (*Program Besponsa*[®]):

[Redacted content]

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej pacjentów, u których produkt leczniczy Besponsa[®] może zostać zastosowany, wykorzystano następujące źródła danych:

- Polskie i zagraniczne dane epidemiologiczne, w szczególności dane z polskich rejestrów onkologicznych
- Informacje odnalezione we wcześniejszych analizach ekonomicznych w tym wskazaniu, ocenianych przez AOTMiT
- Wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia ALL u dorosłych.

Dane dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań na ALL w Polsce są obarczone niepewnością: Krajowy Rejestr Nowotworów raportuje co prawda liczbę rozpoznań białaczek limfatycznych ogółem (ICD-10: C91), jednak bez uwzględnienia podziału białaczek na ostre i przewlekłe, tj. bez wyszczególnienia zachorowalności na ALL (ICD-10: C91.0). Jedyne odnalezione dane epidemiologiczne przedstawiające zachorowalność na ALL w skali ogólnopolskiej, pochodzą z raportu z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki (AL.) u Osób Dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (*Seferyńska 2014*). Podstawą rejestru były rejestry szpitalne i dane dobrowolne raportowane przez poszczególne ośrodki hematologiczne w Polsce. Średnia liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne w omawianym okresie (2004-2010) wyniosła 105 rocznie (zakres 75-130, mediana 105), co stanowiło ok. 16,3% wszystkich zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki. Surowy współczynnik zachorowalności na ALL wyniósł 0,4 przypadków na 100 000 ludności w wieku co najmniej 18 lat.

Nie zaobserwowano trendu wzrostowego zachorowalności na AL w czasie, co – jak podkreślając autorzy rejestru – mogło być spowodowane przede wszystkim różną aktywnością sprawozdawczą poszczególnych ośrodków hematologicznych w kolejnych latach.

Przyjmując współczynnik zachorowalności na ALL na poziomie 0,4/100 tys. osób dorosłych oraz aktualną strukturę ludności w Polsce (wg stanu z 31 grudnia 2017 r.; *GUS 2018a*), szacowana liczba nowych zachorowań na ALL wynosi 126 osób rocznie. Oszacowanie to przyjęto m.in. w analizie wpływu na budżet blinatumomabu (produkt leczniczy Blincyto®), innego leku nowej generacji wskazanego do stosowania w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej (*AWA Blincyto® 2016*).

Należy zauważyć, że omawiany rejestr nie był populacyjny (takiego rejestru dotyczącego AL w Polsce nie ma), lecz opierał się na rejestrach szpitalnych i dobrowolnie raportowanych danych przez poszczególne ośrodki hematologiczne, a zatem – co podkreślają autorzy opracowania – istnieje prawdopodobieństwo pewnego niedoszacowania przedstawionych wskaźników zachorowalności (*Seferyńska 2014*).

W związku z powyższymi ograniczeniami, w niniejszej analizie wykonano dodatkowo alternatywne oszacowanie rocznej zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną, wychodząc od danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, raportowanych zgodnie z klasyfikacją nowotworów według ICD-10.

Zgodnie z najnowszymi danymi KRN za 2015 rok, białaczki (klasyfikacja ICD-10: C.91-C.95) zdiagnozowano łącznie u 3 081 osób powyżej 15. roku życia (zob. Tabela 2).

Tabela 2. Liczba zachorowań na białaczki w Polsce u osób powyżej 15 r.ż. (na podstawie raportu KRN za 2015 r.).

Kod ICD-10	Jednostka chorobowa wg ICD-10	Liczba zachorowań w 2015 r.
C91	Białaczka limfatyczna	1 699
C92	Białaczka szpikowa	1 073
C93	Białaczka monocytowa	79
C94	Inne białaczki określonego rodzaju	148
C95	Białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju	82
C91-C95	Białaczki - łącznie	3 081

Powyższe dane dotyczą grupy wiekowej powyżej 15 roku życia. Uwzględniając strukturę ludności wg wieku w Polsce (*GUS 2018a*) oraz zakładając jednakowy dla każdego rocznika wskaźnik zachorowalności w grupie wiekowej 15-19 lat, szacowana liczba rozpoznań białaczek u osób dorosłych (powyżej 18 roku życia) wynosi 3 058 rocznie.

Analiza liczby zachorowań na białaczki w kolejnych latach nie wskazuje na wyraźny trend wzrostowy – w latach 2004-2011 obserwowano względnie stabilną liczbę rozpoznań C91-C95, po czym w kolejnych 3 latach nastąpił znaczący wzrost zachorowalności. Z kolei w latach 2014 i 2015 obserwowano zmniejszenie liczby raportowanych przypadków zachorowań (Wykres 1).

Wykres 1. Liczba nowych zachorowań na białaczki (ICD-10: C91-C95) wg KRN u osób powyżej 15 r.ż.

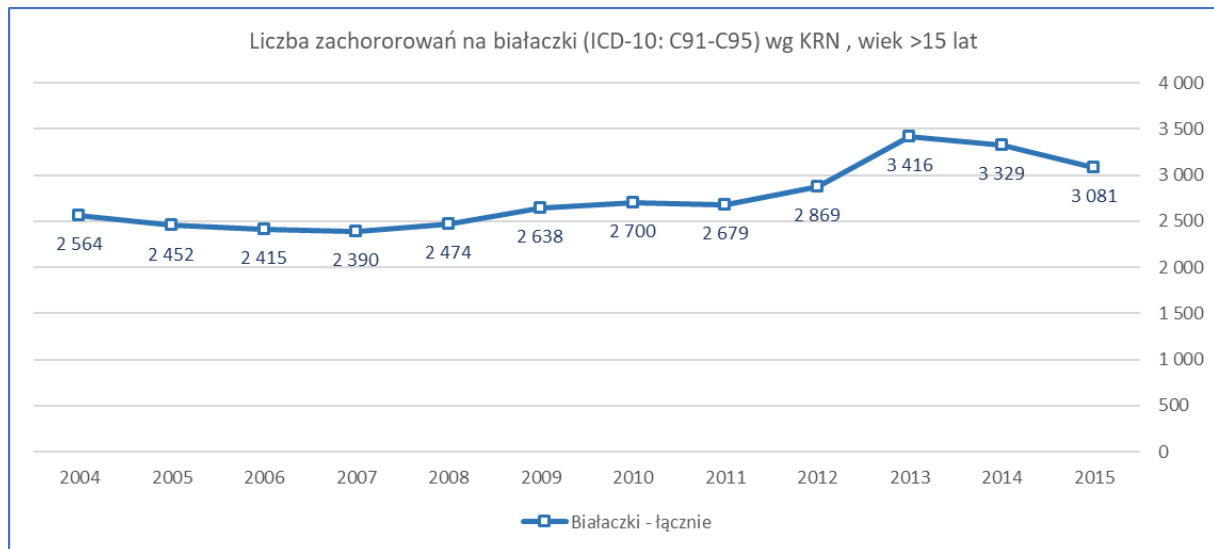


Tabela 3. Alternatywne oszacowanie rocznej liczby zachorowań na ALL.

	Etap oszacowań	Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
I			
I			
I			
I			

Podsumowując, na podstawie alternatywnych oszacowań liczby zachorowań na ALL:

1. opartych bezpośrednio na historycznych danych z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych (*Seferyńska 2014*)
2. wyznaczonych w oparciu o dane KRN i publikowane wskaźniki epidemiologiczne dla ALL,

można szacować, że liczba nowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej u osób dorosłych w Polsce [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Besponsa® (inotuzumab ozogamycyny) na rok 2017 – etap 1.

	Etap oszacowań	Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dalsze kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są oddzielne dla pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) oraz pacjentów bez chromosomu Filadelfia (Ph-). W związku z powyższym, w kolejnym kroku oszacowania liczebności populacji docelowej uwzględniono podział populacji ze względu na obecność chromosomu Filadelfia, korzystając z odsetków wcześniej wykorzystanych w analizie wpływu na budżet dla dazatynibu, pozytywnie ocenionej przez AOTMIT. [Redacted]

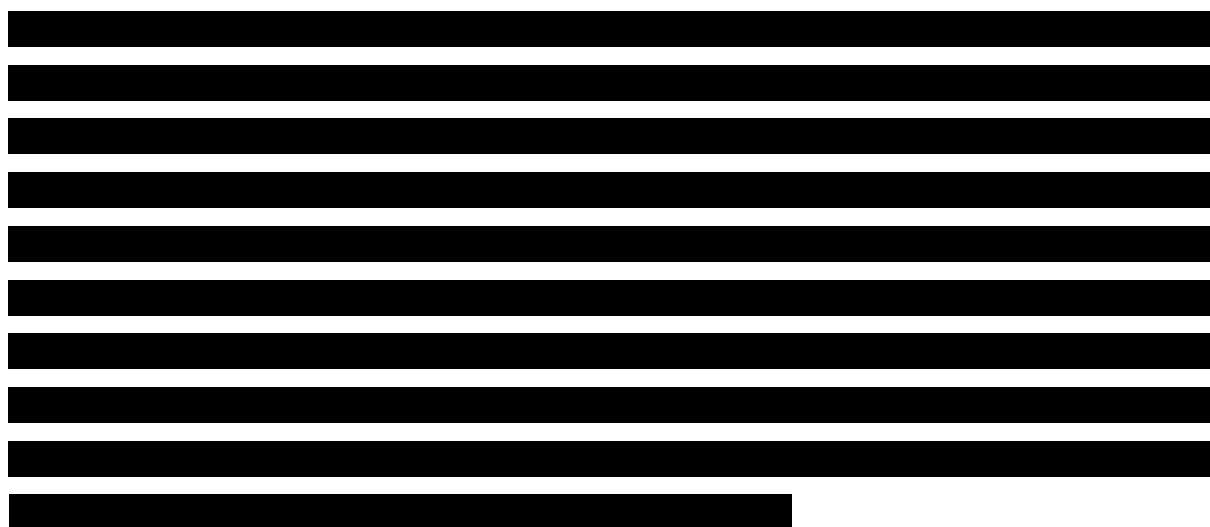
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W tym celu poszukiwano danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności pierwszej terapii indukującej, które miały na celu oszacowanie wielkości populacji z nawrotami bądź brakiem remisji. W obu podgrupach (Ph-, Ph+) etap ten przyjmował tę samą postać:

- Oszacowanie odsetków pacjentów z całkowitą remisją i jej brakiem,
- Wśród odsetka pacjentów z uzyskaną po leczeniu całkowitą remisją oszacowano, u ilu z nich nastąpi w przyszłości nawrót choroby,
- Spośród nawrotów odliczono nawroty niehematologiczne, jako że kwalifikują się one do innych specjalistycznych terapii.



Oszacowanie liczebności populacji pacjentów bez chromosomu Filadelfia, kwalifikujących się do leczenia inotuzumabem ozogamycyny, przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej - podgrupa bez chromosomu Filadelfia (Ph-).

	Etap oszacowań	Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W grupie Ph+, parametry skuteczności pierwotnego leczenia indukującego zaczerpnięto z badania wykorzystywanym badaniem było *Fielding 2014*. W badaniu oceniano skuteczność imatynibu w leczeniu ALL Ph+. Imatynib jest lekiem z grupy TKI pierwszej generacji, standardowo stosowanym jako pierwotna terapia indukująca u chorych z ALL Ph+ w Polsce (PALG ALL7).

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars covering the content of the page.]

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów bez chromosomu Filadelfia, kwalifikujących się do leczenia inotuzumabem ozogamycyny, przedstawia Tabela 6.

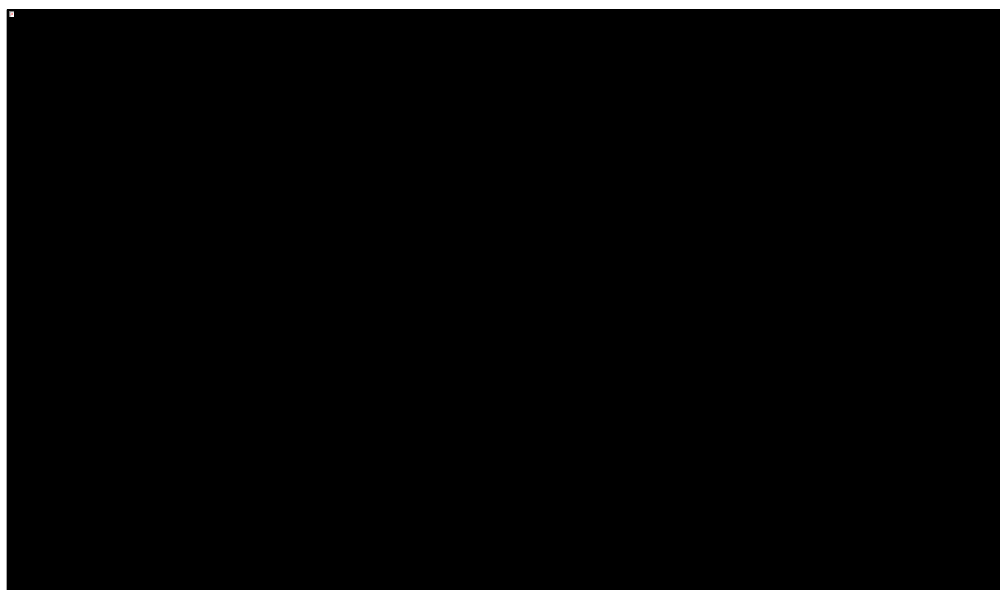
Tabela 6. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej - podgrupa z chromosomem Filadelfia (Ph+).

	Etap oszacowań	Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
I			
I			
I			
I			

¹⁾ Analiza ekonomiczna dla dazatynibu powoływała się na Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 oraz Rekomendację Prezesa AOT-MiT nr 91/2011. Taki sam odsetek podawano również w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 72/2016.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Wykres 2. Schemat oszacowania wielkości populacji docelowej.



W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. [REDACTED]

Po pierwsze, w analizie weryfikacyjnej agencji AWA *Iclusig*® 2016 podano dane bezpośrednio z bazy NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną, dane te przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C91.0 „Ostra białaczka limfoblastyczna” w latach 2012-2016.

Rok	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)
2012	1 534
2013	1 572
2014	1 563
2015	1 536
2016 ¹⁾	542

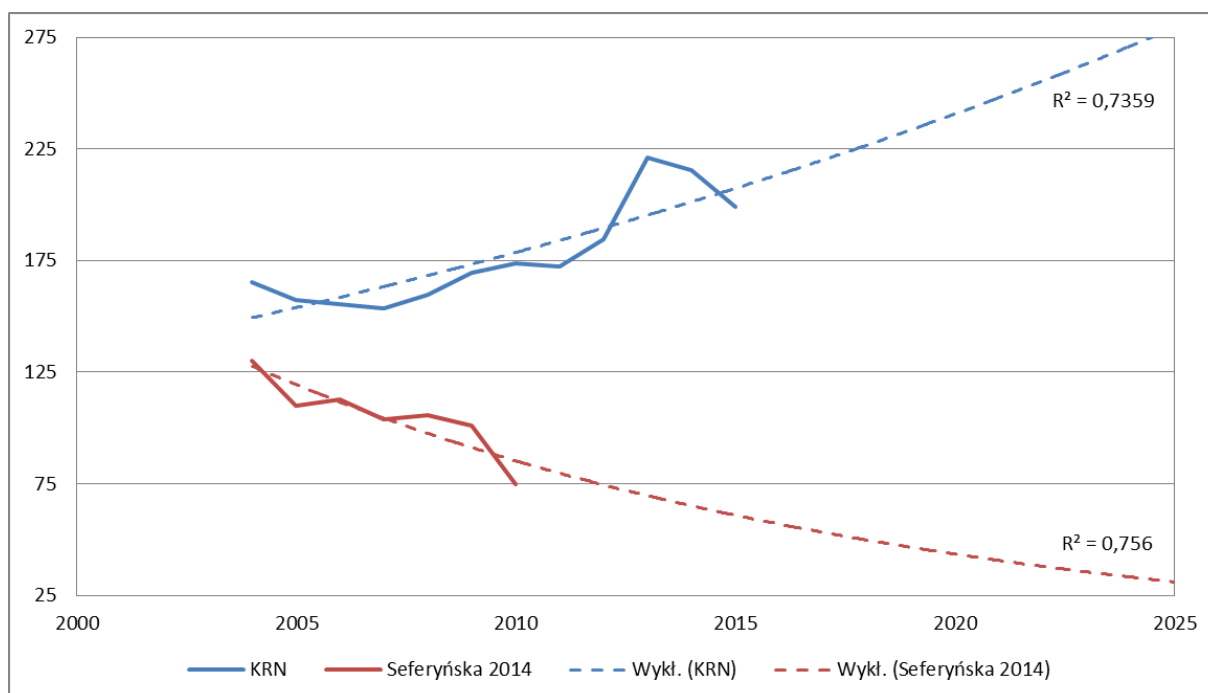
¹⁾ dane za rok 2016 obejmują miesiące I, II; jako że dane te obrazują rozpowszechnienie jednostki chorobowej (a nie liczbę nowych przypadków), prosta ekstrapolacja liczebności 2-miesięcznej na pełny rok nie jest możliwa.

Dane te wskazują na względnie stałą w czasie liczbę pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że powyższe liczebności są [REDACTED]. Różnica ta wynika z faktu, że dane NFZ obrazują chorobowość (rozpowszechnienie) ALL, a nie liczbę nowych zachorowań (zachorowalność), tj. uwzględniają wszystkich pacjentów, u których postawiono rozpoznanie ALL, w tym również chorych zdiagnozowanych wiele lat temu, znajdujących się w stanie remisji choroby po wykonanym HSCT. W przypadku ostrych białaczek, gdzie w przebiegu choroby możliwe jest uzyskanie wyleczenia (tj. długoletnich przeżyć), różnica między wskaźnikami chorobowości a zachorowalności jest zatem oczekiwana i nie świadczy o niespójności danych.

Po drugie, dane epidemiologiczne pochodzące z odnalezionych rejestrów nie wskazują na systematyczny trend wzrostowy zachorowalności na ALL. W tym celu dopasowano wykładnicze linie trendu do dostępnych danych długookresowych. Odnaleziono dwa źródła danych, wcześniej już przytoczoną publikację *Seferyńska 2014*, w której podano informację o zachorowalności na ostre białaczki limfacyjne w latach 2004-2010 oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 2004-2015, dotyczące zachorowalności na białaczki ogółem, które przekonwertowano na zachorowalność ALL zgodnie z metodyką przedstawioną powyżej. Co ważne, taka konwersja nie ma wpływu na dynamikę zachorowań, a w konsekwencji na wyznaczony trend i służy jedynie porównaniu obu otrzymanych wielkości.

Otrzymane roczne zachorowalności ALL (linie ciągłe) oraz dopasowane do nich linie trendu wykładniczego (linie przerywane) przedstawia Wykres 3.

Wykres 3. Zachorowalność ALL w latach 2004-2025 na podstawie publikacji *Seferyńska 2014* oraz KRN.

W zależności od wyboru zestawu danych można więc zarówno postawić tezę o trendzie wzrostowym (dane KRN) lub spadkowym (dane *Seferyńska 2014*). Przyjęcie stałej wielkości populacji docelowej jest postępowaniem kompromisowym, unikającym przeszacowania lub niedoszacowania populacji, jak również zgodnym z założeniem innych analiz ocenianych przez AOTMiT w rozważanym wskazaniu (*AWA Blincyto® 2016*, *AWA Iclusig® 2016*).

7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest zgodna z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Besponsa®*):

Produkt leczniczy BESPONSA jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor).

Jedyna różnica pomiędzy wskazaniami z charakterystyki produktu leczniczego a proponowanym programem lekowym, na podstawie którego wyznaczono wielkość populacji docelowej, polega na zapisie dotyczącym liczby wcześniejszych terapii TKI w populacji ALL Ph+:

- Wg wskazań zarejestrowanych, u pacjentów z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TKI (*ChPL Besponsa*[®])
- Wg kryteriów włączenia do programu lekowego, uzasadnionych opinią ekspertów oraz zalecaniami PALG, u pacjentów z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia przynajmniej dwoma TKI, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji (*Program Besponsa*[®]).

Wyznaczając – w oparciu o kryteria kwalifikacji do programu lekowego – liczebność populacji docelowej założono, że dany pacjent będzie się do niej kwalifikował, gdy wcześniejsze leczenie imatynibem oraz dazatynibem nie przyniesie u niego oczekiwanych korzyści. Zgodnie ze wskazaniem sformułowanym w *ChPL Besponsa*[®] wystarczy, aby pacjent był po wcześniejszym niepowodzeniu terapii jedynie imatynibem.

W związku z powyższym, aby wyznaczyć liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być stosowanym produkt leczniczy *Besponsa*[®] pominięto w obliczeniach dla grupy pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) etap leczenia dazatynibem (8 krok obliczeniowy w Tabela 6 na str. 30).

7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie wnioskowana technologia medyczna – inotuzumab ozogamycyny (*Besponsa*[®]) – nie jest w Polsce stosowana w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych. Brak informacji nt. liczby pacjentów stosujących lek *Besponsa*[®] poza systemem świadczeń gwarantowanych (np. w ramach badań klinicznych lub samodzielnego finansowania leczenia). W związku z powyższym należy przyjąć, że liczba pacjentów stosujących lek *Besponsa*[®] wynosi [REDACTED]

7.4 Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 8. Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.

Definicja populacji	Liczebność populacji
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku (wariant podstawowy)	■

7.5 Podział rynku terapii ALL u dorosłych

7.5.1 Scenariusz aktualny

Scenariusz aktualny (istniejący), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji inotuzumabu ozogamycyny ze środków publicznych. W scenariuszu aktualnym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą otrzymywać standardową chemioterapię w schemacie FLAM (w ramach AW testowano inne schematy CTH z wyboru lekarza, zgodnie z badaniem *INO-VATE*). Ze względu na ograniczony dostęp do innych leków nowej generacji zarejestrowanych w rrALL – blinatumomabu / Blincyto® i ponatynibu / Iclusig® (leki te mogą być finansowane za indywidualną zgodą płatnika w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych), w scenariuszu aktualnym nie uwzględniono ich stosowania.

Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu aktualnym (wariant podstawowy).

Rok	Rok 1	Rok 2
Standardowa chemioterapia indukująca (schemat FLAM)	■	■
Inotuzumab ozogamycyny (Besponsa®)	■	■
	■	■
	■	■

Alternatywną liczebność populacji docelowej testowano w ramach analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

7.5.2 Scenariusz nowy

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Besponsa® we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zastępowanie chemioterapii przez inotuzumab ozogamycyny. Dodatkowo, jako że inotuzumab ozogamycyny będzie stosowany u pacjentów, którzy kwalifikują się obecnie do standardowej chemioterapii indukującej, przyjęto jako zasadne założenie, że wprowadzenie refundacji produktu Besponsa® nie

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

spowoduje zmiany łącznej liczby leczonych w Polsce pacjentów z rrALL w stosunku do scenariusza aktualnego.

Założono konserwatywnie, że od pierwszego roku refundacji 100% pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Besponsa® zostanie włączonych do programu lekowego z udziałem inotuzumabu ozogamycyny. Założenie takie przyjęto na podstawie tego, że obecnie finansowana ze środków publicznych standardowa chemioterapia ma znacznie niższą skuteczność, wskutek czego będzie istnieć wysokie zapotrzebowanie na nową, skuteczniejszą terapię.

Tabela 10. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Rok	Rok 1	Rok 2
Standardowa chemioterapia indukująca (schemat FLAM)	■	■
Inotuzumab ozogamycyny (Besponsa®)	■	■

Alternatywną liczebność populacji docelowej testowano w ramach analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

W modelu wpływu na budżet założono, że pacjenci będą włączani do leczenia równomiernie w okresie roku, tj. w każdym miesiącu danego roku leczenie wnioskowaną interwencją rozpocznie 1/12 rocznej liczebności populacji docelowej. Założenie równomiernego wchodzenia do programu wydaje się uzasadnione, zwłaszcza w późniejszych latach realizacji programu, gdyż diagnoza nawrotowego lub opornego na leczenie ALL może mieć miejsce w dowolnym momencie roku, a zatem pacjenci w określonym stanie klinicznym będą pojawiać się na bieżąco.

7.6 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałów rynkowych, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego.

[Redacted content]

Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego zestawiono w poniższej tabeli (zob. Tabela 11).

Tabela 11. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Wariant	Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Podstawowy (najbardziej prawdopodobny)	Liczebność populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]

Wariant	Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Minimalny	Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]

Pozostałe założenia i wartości parametrów w wariantach minimalnym i maksymalnym są zgodne z opisanymi dla wariantu podstawowego.

8 Analiza kosztów

W modelu wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty związane z leczeniem porównywanymi interwencjami (inotuzumab / SoC):
 - koszty leków: INO / CTH;
 - koszty hospitalizacji związanej z podaniem INO/ CTH;
 - koszty przetoczenia preparatów krwi;
 - koszty monitorowania leczenia;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia INO / CTH;
- koszty dalszego leczenia po zastosowaniu INO / technologii alternatywnej przed przeprowadzeniem HSCT lub przed progresją;
- koszty związane z przeszczepieniem (HSCT):
 - koszty procedury przeszczepienia (HSCT);
 - koszty leczenia i opieki medycznej po przeprowadzeniu HSCT;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po przeprowadzeniu HSCT;
- koszty opieki paliatywnej.

Przeptyw pacjentów w analizie modelowano w miesięcznych cyklach, tj. w każdym miesiącu - począwszy od rozpoczęcia leczenia – pacjentom naliczano miesięczne koszty zależne od czasu od rozpoczęcia terapii. Koszty te zaczerpnięto bezpośrednio z modelu ekonomicznego produktu Besponsa®, pomijając dyskontowanie kosztów i zachowując pozostałe założenia analizy podstawowej CUA (*AE Besponsa® 2018*). W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w analizie kosztów; szczegółowe omówienie kosztów jednostkowych przedstawiono w metodyce analizy ekonomicznej (*AE Besponsa® 2018*),

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 12. Zestawienie parametrów analizy kosztów (zgodnie z analizą podstawową CUA).

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty i zużycie zasobów		
Cena brutto (dla płatnika) za opakowanie Besponsa® (1 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba zrefundowanych fiolek Besponsa® przypadająca na terapię jednego pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt osobodnia hospitalizacji związanej z podaniem INO w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia INO w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Schemat CTH i liczba cykli leczenia w ramieniu SoC	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt CTH / cykl (leki)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt hospitalizacji związanej z CTH	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty przetaczania preparatów krwi (oba ramiona leczenia)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Neutropenia	[REDACTED]
	Trombocytopenia	[REDACTED]
	Leukopenia	[REDACTED]

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość	Źródło
Gorączka neutropeniczna	██████	████████████████████
Anemia	██████	████████████████████
Limfopenia	██████	████████████████████
Zmniejszenie liczby białych krwinek	██████	████████████████████
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	██████	██████
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)	██████	████████████████████
Koszt dalszego leczenia (leki, hospitalizacja, preparaty krwi)	██████	████████████████████
Koszt przeszczepienia (alloHSCT)	██████	████████████████████
Koszt doboru dawcy	██████	████████████████████
Miesięczne koszty monitorowania po alloHSCT	Pierwszy rok po przeszczepie	██████
	Drugi rok po przeszczepie	██████
	Kolejne lata po przeszczepie	██████
Koszt leczenia u schyłku życia (koszt jednorazowy)	██████	████████████████████

Zestawienie miesięcznych kosztów, liczonych od rozpoczęcia leczenia INO i CTH, zamieszczono w poniższej tabeli (bardziej szczegółową strukturę kosztów przedstawiono w załączniku; zob. Rozdział 14.2, oraz w załączonym arkuszu kalkulacyjnym). Ze względu na dwuletni horyzont analizy, przedstawione koszty obejmują maksymalnie pierwsze dwa lata od rozpoczęcia terapii.

Tabela 13. Miesięczne koszty leczenia INO i CTH.

Miesiąc leczenia	INO (Besponsa®) – z RSS		INO (Besponsa®) – bez RSS		CTH (FLAM)
	Koszt całkowity	Koszt refundacji Besponsa®	Koszt całkowity	Koszt refundacji Besponsa®	Koszt całkowity
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
CTH	Zob. Tabela 13	Model ekonomiczny Besponsa® (AE Besponsa® 2018)
Tempo wchodzenia pacjentów do programu		
Horyzont czasowy BIA	2 lata (07.2019-06.2021)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Stopa dyskontowania kosztów	0	Wytyczne AOTMiT 2016

10 Wyniki analizy wpływu na budżet

10.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Tabela 15 przedstawia wyniki oszacowania własnego aktualnych rocznych wydatków płatnika ponoszonych na leczenie dzieci i młodzieży wchodzących w skład populacji docelowej na rok 2018. Biorąc pod uwagę, że oszacowana liczebność populacji docelowej jest stała w czasie przyjęto, że aktualne wydatki płatnika będą tożsame z wydatkami w scenariuszu aktualnym w pierwszym roku horyzontu BIA (zob. Rozdział 10.2).

Tabela 15. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych w populacji docelowej.

Kategorie kosztów	Aktualne wydatki płatnika
RAZEM, w tym:	██████████
Refundacja leku Besponsa®	██
CTH	██████████
Koszty związane z AEs	██████████
Koszty hosp. i monit.	██████████
Koszty dalszego leczenia	██████████
Koszty związane z HSCT	██████████
Koszty leczenia paliatywnego	██████████

Szacuje się, że aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń wynoszą 6,4 mln zł. Wydatki te obejmują leczenie nowych pacjentów (rozpoczynających terapię w danym roku).

10.2 Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy

10.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 16 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza istniejącego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	██████████	██████████	██████████	████
2. rok	██████████	██████████	██████████	████
Wydatki w populacji docelowej z pominięciem alloHSCT				
1. rok	██████████	██████████	██████████	████
2. rok	██████████	██████████	██████████	████
Wartość refundacji produktu Besponsa®				
1. rok	██████████	██	██████████	
2. rok	██████████	██	██████████	

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Besponsa® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego, kolejno o ██████████ (1. rok) oraz ██████████ (2. rok), łącznie o ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Besponsa® (07.2019-06.2021).

Biorąc pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, a zatem dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem nie powinien być traktowany jako obciążenie budżetu płatnika wynikające z wprowadzenia refundacji INO, w równoległym przeprowadzonym wariantcie analizy pominięto koszty alloHSCT. Dodatkowe wydatki płatnika zmniejszają się wówczas do poziomu ██████████ (1. rok) oraz ██████████ (2. rok).

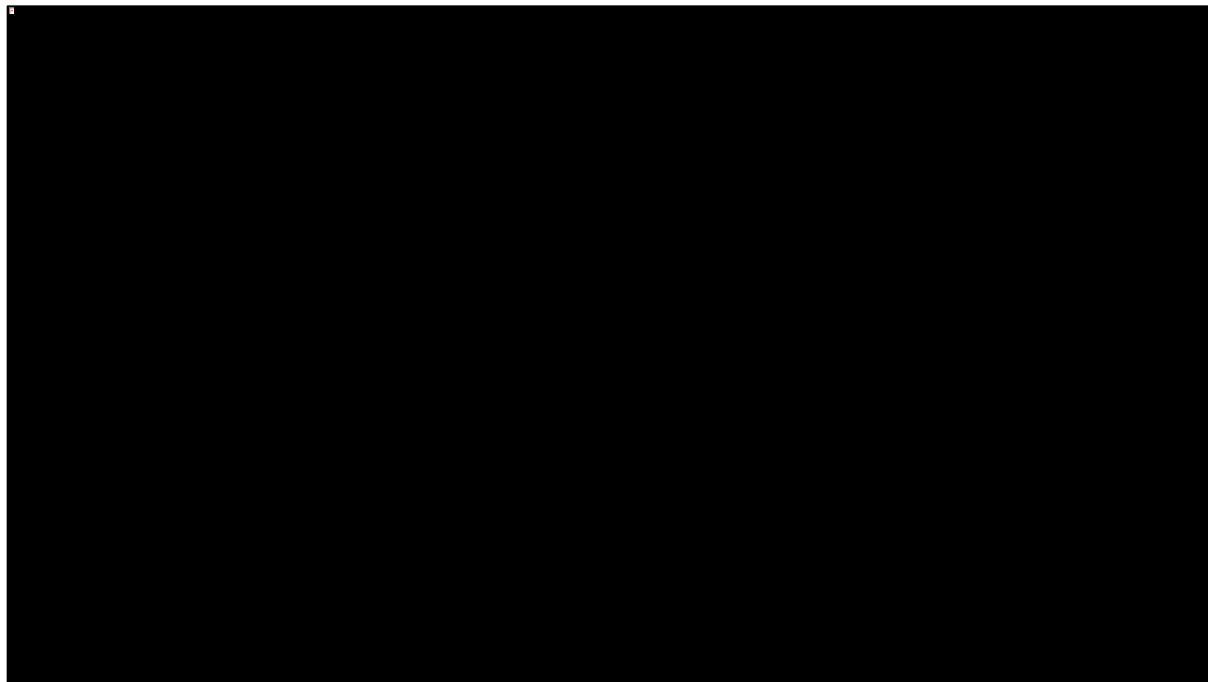
Prognozowane łączne wydatki związane z leczeniem pacjentów w rozważanym stanie klinicznym (z uwzględnieniem kosztów alloHSCT) wynoszą, kolejno w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu refundacji inotuzumabu ozogamycyny, ██████████ w scenariuszu aktualnym oraz ██████████ w scenariuszu nowym.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Besponsa®, wynosi kolejno ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w scenariuszu nowym oraz ██████████ scenariuszu aktualnym. Łączna wartość udzielonego rabatu na lek w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, tj. różnica między war-

tością refundacji produktu Besponsa® w wariantach bez RSS i z RSS, wynosi kolejno [REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS.



[REDACTED] wydatków płatnika w wariantcie z RSS przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa® - szczegółowa struktura wydatków.

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
1. rok (07.2019-06.2020)				
Refundacja leku Besponsa®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z AEs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty hosp. i monit.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dalszego leczenia *	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z HSCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Koszty leczenia paliatywnego				
2. rok (07.2020-06.2021)				
Refundacja leku Besponsa®				
CTH				
Koszty związane z AEs				
Koszty hosp. i monit.				
Koszty dalszego leczenia *				
Koszty związane z HSCT				
Koszty leczenia paliatywnego				
* Z uwzględnieniem kosztów leków, hospitalizacji i monitorowania				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

10.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)


Tabela 18 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok				
2. rok				

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B



Wydatki w populacji docelowej z pominięciem alloHSCT				
1. rok	██████████	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████	██████████

Wartość refundacji produktu Besponsa®				
1. rok	██████████	██	██████████	-
2. rok	██████████	██	██████████	-

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Besponsa® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego, kolejno o ██████████ (1. rok) oraz ██████████ (2. rok), łącznie ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Besponsa® (07.2019-06.2021).

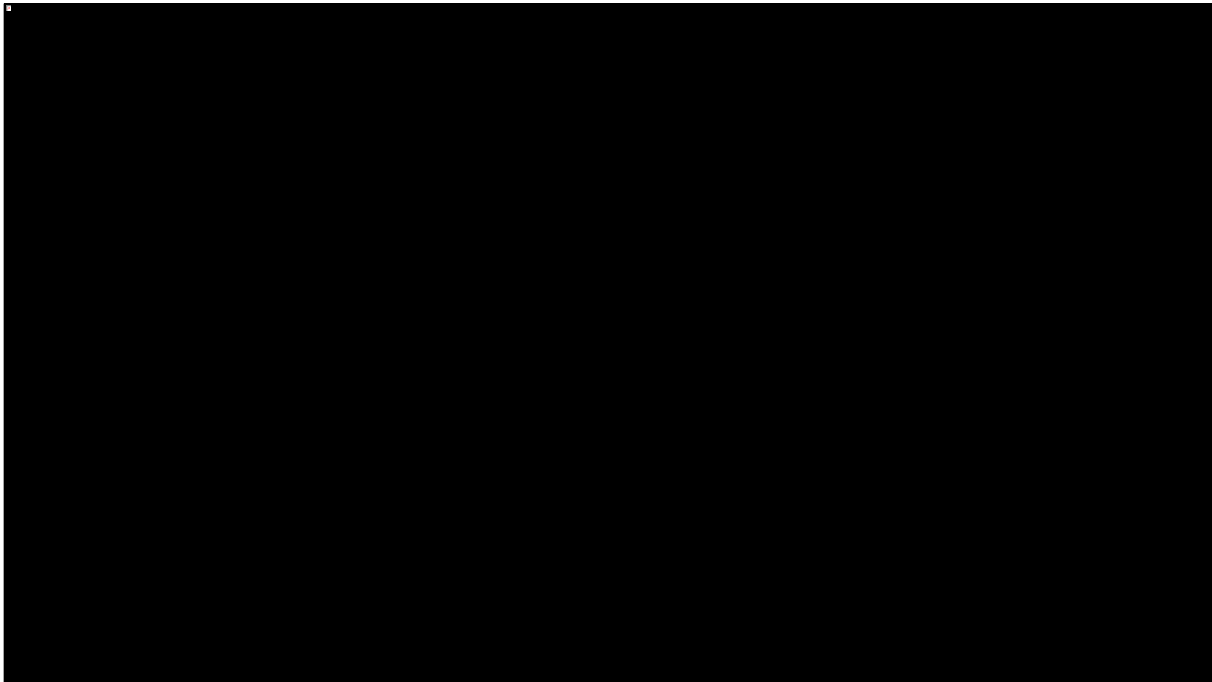
Biorąc pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, a zatem dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem nie powinien być traktowany jako obciążenie budżetu płatnika wynikające z wprowadzenia refundacji INO, w równoległe przeprowadzonym wariantcie analizy pominięto koszty alloHSCT. Dodatkowe wydatki płatnika zmniejszają się wówczas do poziomu ██████████ (1. rok) oraz ██████████ (2. rok).

Prognozowane łączne wydatki związane z leczeniem pacjentów w rozważanym stanie klinicznym (z uwzględnieniem kosztów alloHSCT) wynoszą, kolejno w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu refundacji inotuzumabu ozogamycyny, ██████████ w scenariuszu aktualnym oraz ██████████ w scenariuszu nowym.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Besponsa®, wynosi kolejno ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w scenariuszu nowym ██████████ scenariuszu aktualnym.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika w wariantcie z RSS przedstawia Tabela 17.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa® - szczegółowa struktura wydatków.

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
1. rok (07.2019-06.2020)				
Refundacja leku Besponsa®	■	■	■	■
CTH	■	■	■	■
Koszty związane z AEs	■	■	■	■
Koszty hosp. i monit.	■	■	■	■
Koszty dalszego leczenia *	■	■	■	■
Koszty związane z HSCT	■	■	■	■
Koszty leczenia paliatywnego	■	■	■	■
2. rok (07.2020-06.2021)				
Refundacja leku Besponsa®	■	■	■	■
CTH	■	■	■	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Koszty związane z AEs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty hosp. i monit.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dalszego leczenia *	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z HSCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia paliatywnego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Z uwzględnieniem kosztów leków, hospitalizacji i monitorowania

Analogicznie jak w analizie z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

10.3 Wyniki analizy wpływu na budżet: warianty skrajne – minimalny i maksymalny

10.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Besponsa[®], przedstawia kolejno Tabela 20 i Tabela 21.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa[®].

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki w populacji docelowej z pominięciem alloHSCT				
1. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
2. rok	████████	████████	████████	████
Wartość refundacji produktu Besponsa®				
1. rok	████████	██	████████	█
2. rok	████████	██	████████	█

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	████████	████████	████████	████
2. rok	████████	████████	████████	████
Wydatki w populacji docelowej z pominięciem alloHSCT				
1. rok	████████	████████	████████	████
2. rok	████████	████████	████████	████
Wartość refundacji produktu Besponsa®				
1. rok	████████	██	████████	█
2. rok	████████	██	████████	█

Uwzględniając wszystkie kategorie kosztów (w tym alloHSCT), prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego o ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariantcie minimalnym oraz o ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariantcie maksymalnym, w pierwszych dwóch latach refundacji (07.2019-06.2021). W łącznym horyzoncie pierwszych dwóch lat refundacji produktu Besponsa®, wydatki inkrementalne wynoszą odpowiednio ██████████.

W analizie z pominięciem kosztów alloHSCT, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariantcie minimalnym oraz o ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariantcie maksymalnym.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Besponsa® w scenariuszu nowym, wynosi kolejno [REDAKTOWANE] (1. rok) i [REDAKTOWANE] (2. rok) w wariantach minimalnym oraz [REDAKTOWANE] (1. rok) i [REDAKTOWANE] (2. rok) w wariantach maksymalnym.

Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych jest dostępna w załączonym do wniosku arkuszu kalkulacyjnym analizy wpływu na budżet produktu Besponsa®.

10.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Besponsa®, przedstawia kolejno Tabela 22 i Tabela 23.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki w populacji docelowej z pominięciem alloHSCT				
1. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wartość refundacji produktu Besponsa®				
1. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w populacji docelowej				
1. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2. rok	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Wydatki w populacji docelowej z pominięciem alloHSCT				
1. rok	████████	████████	████████	███
2. rok	████████	████████	████████	███
Wartość refundacji produktu Besponsa®				
1. rok	████████	██	████████	
2. rok	████████	██	████████	

Uwzględniając wszystkie kategorie kosztów (w tym alloHSCT), prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego o ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariacie minimalnym oraz o ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariacie maksymalnym, w pierwszych dwóch latach refundacji (07.2019-06.2021). W łącznym horyzoncie pierwszych dwóch lat refundacji produktu Besponsa®, wydatki inkrementalne wynoszą odpowiednio ██████████.

W analizie z pominięciem kosztów alloHSCT, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariacie minimalnym oraz o ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariacie maksymalnym.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Besponsa® w scenariuszu nowym, wynosi kolejno ██████████ (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariacie minimalnym oraz ██████████ zł (1. rok) i ██████████ (2. rok) w wariacie maksymalnym.

Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych jest dostępna w załączonym do wniosku arkuszu kalkulacyjnym analizy wpływu na budżet produktu Besponsa®.

10.4 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Tabela 24 przedstawia zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości. Analiza wrażliwości dotyczy założeń oraz kalkulacji kosztów przedstawionych w ramach analizy podstawowej wpływu na budżet. Założenia odnoszące się do liczebności populacji docelowej testowano w ramach analizy wariantów skrajnych (zob. Rozdział 10.3).

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 24. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Numer wariantu AW	Parametr	Ustawienie w analizie podstawowej	Ustawienie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
1	Cena Besponsa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2		[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	Powierzchnia ciała pacjentów	1,88 m ²	Min: 1,70 m ²	Wartość przyjęta w AE <i>Blincyto</i> ® 2016
4			Max: 1,90 m ²	Powierzchnia ciała w grupie wiekowej 40-49 lat, odpowiadającej średniemu wyjściowemu wiekowi pacjentów w badaniu <i>INO-VATE</i> i modelu (AE <i>Iclusig</i> ® 2015)
5	Koszt alloHSCT	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6			[redacted]	[redacted]
7	Schematy CTH stosowane w ramach SoC	FLAM	FLAG (65,0%) / cytarabina + mitoksantron (23,1%) / HIDAC (11,9%)	Zgodnie ze strukturą CTH z wyboru lekarza w <i>INO-VATE</i> ; oszacowanie kosztów – zob. AE <i>Besponsa</i> ® 2018
8	Liczba cykli FLAM:	1	2	Zgodnie z AE <i>Iclusig</i> ® 2015
9	Rozliczenie hospitalizacji związanej z indukującą CTH	Grupa JGP: S01	Hospitalizacja w ramach katalogu chemioterapii	Alternatywny sposób finansowania intensywnego leczenia ostrych białaczek
10	Zużyta liczba fiolek INO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11			[redacted]	[redacted]

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Numer wariantu AW	Parametr	Ustawienie w analizie podstawowej	Ustawienie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
12	Odsetek HSCT - INO	48,2%	Min: 40,6%	Na podstawie dolnej granicy 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
13			Max: 55,8%	Na podstawie górnej granicy 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
14	Tempo włączenia pacjentów do programu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	Wzrost liczebności populacji w czasie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	Struktura rynku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla wariantu z uwzględnieniem wszystkich kategorii kosztów (w tym wydatków związanych z alloHSCT).

10.4.1 Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Besponsa®

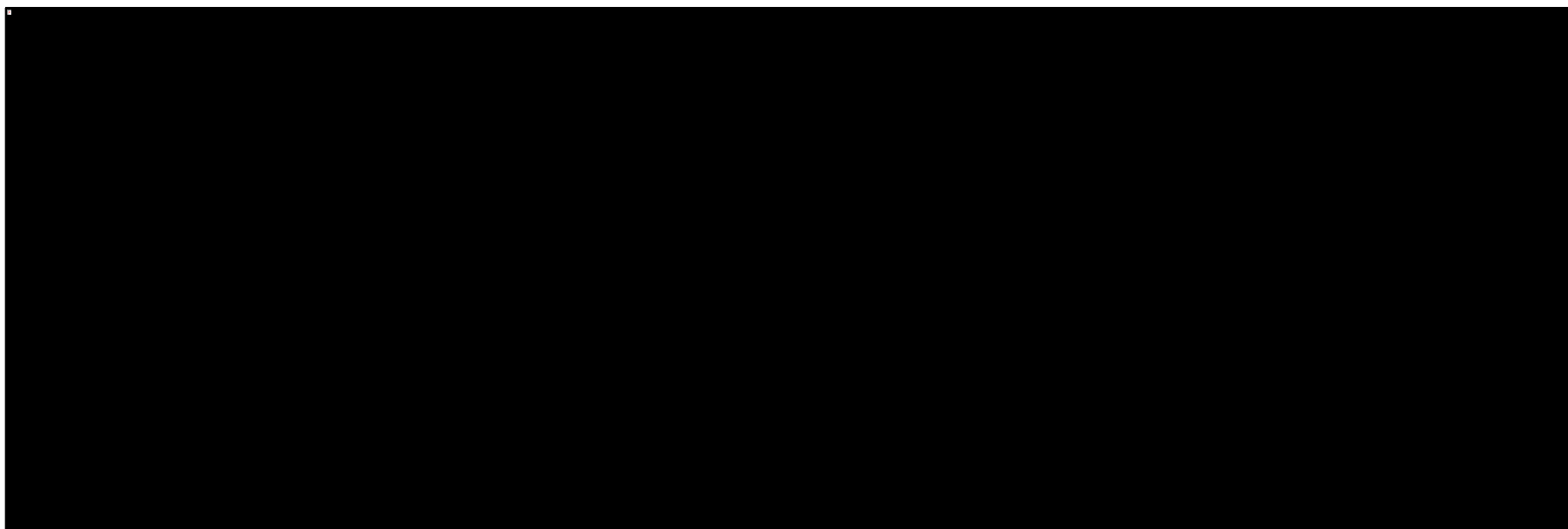
Tabela 25 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®. Dla każdego z testowanych wariantów AW przedstawiono kolejno:

- inkrementalne roczne wydatki płatnika wynikające z realizacji scenariusza nowego
- prognozowane roczne wydatki płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Besponsa® w scenariuszu nowym.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
		■■■■■	■■■■■	■■■■■

Wykres 6. Wyniki AW z uwzględnieniem RSS.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

10.4.2 Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Besponsa®

Tabela 26 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®. Dla każdego z testowanych wariantów AW przedstawiono kolejno:

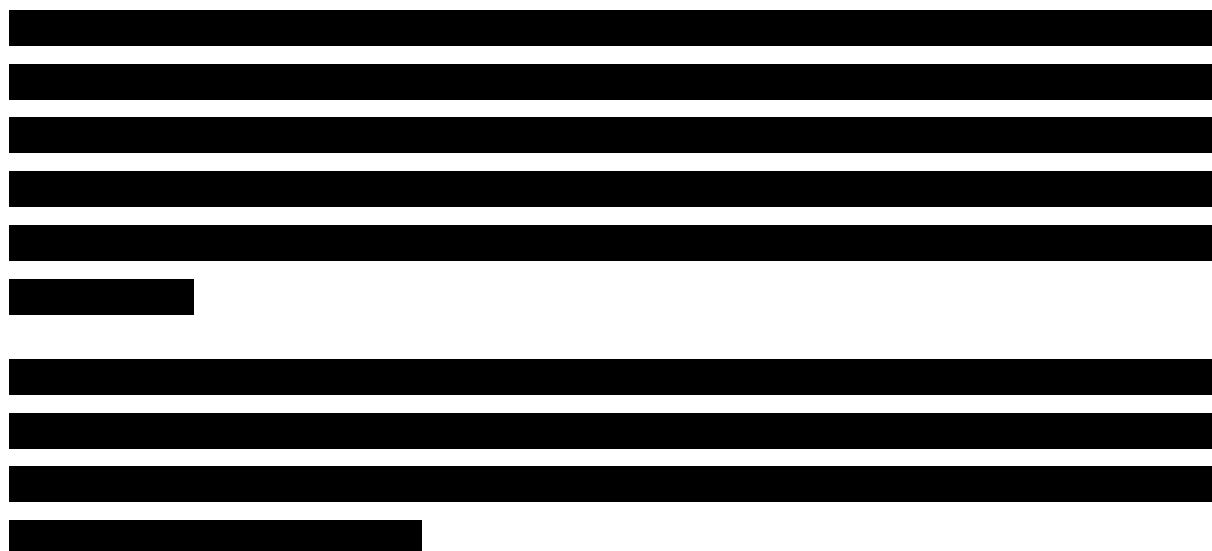
- inkrementalne roczne wydatki płatnika wynikające z realizacji scenariusza nowego
- prognozowane roczne wydatki płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Besponsa® w scenariuszu nowym.

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.

■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■
■	■	■	■	■
		■	■	■

■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Besponsa® wskazuje na stabilność wniosków z analizy podstawowej: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika.

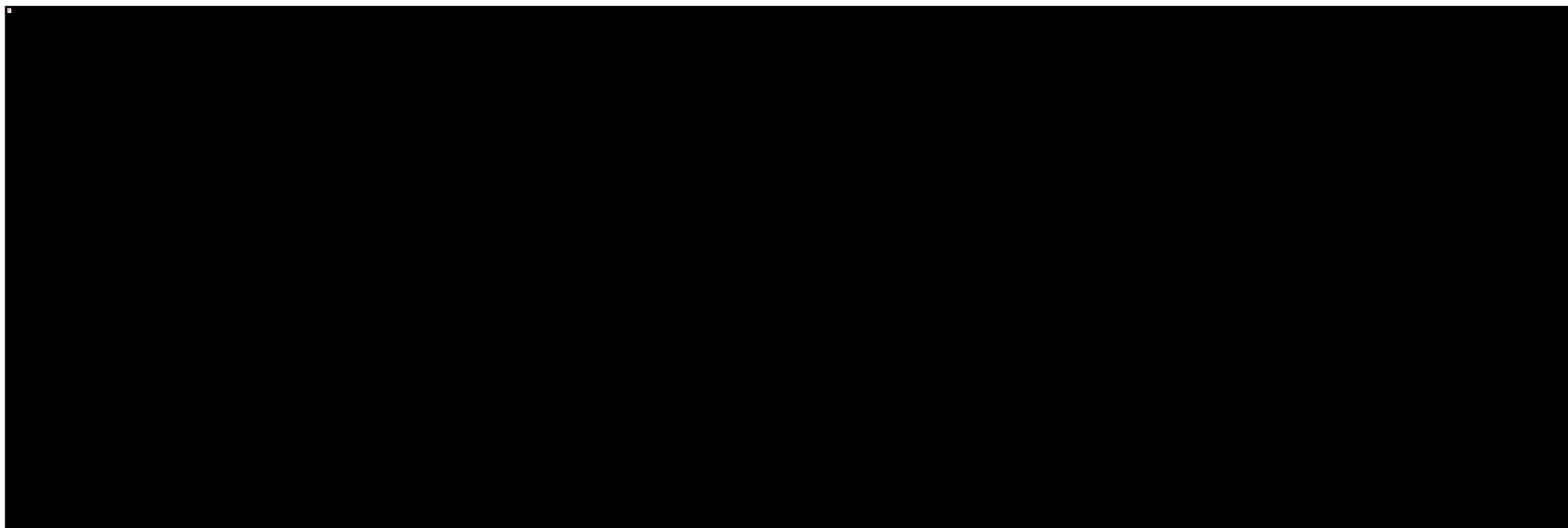


Wykres 7 na następnym stronie prezentuje wyniki analizy wrażliwości (inkrementalny wpływ na budżet) w formie graficznej.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykres 7. Wyniki AW bez uwzględnienia RSS.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

10.5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania inotuzumabu ozogamycyny (Besponsa®) w ramach programu lekowego „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)” nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady zdefiniowane w opisie programu (*Program Besponsa®*).

11 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Besponsa® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Besponsa® ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 27).

Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Besponsa®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wszystkich dorosłych pacjentów chorujących na rrALL. Aktualnie pacjenci w rozważanym stanie klinicznym nie mają dostępu do skutecznej (wydłużającej przeżycie całkowite) i bezpiecznej terapii
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

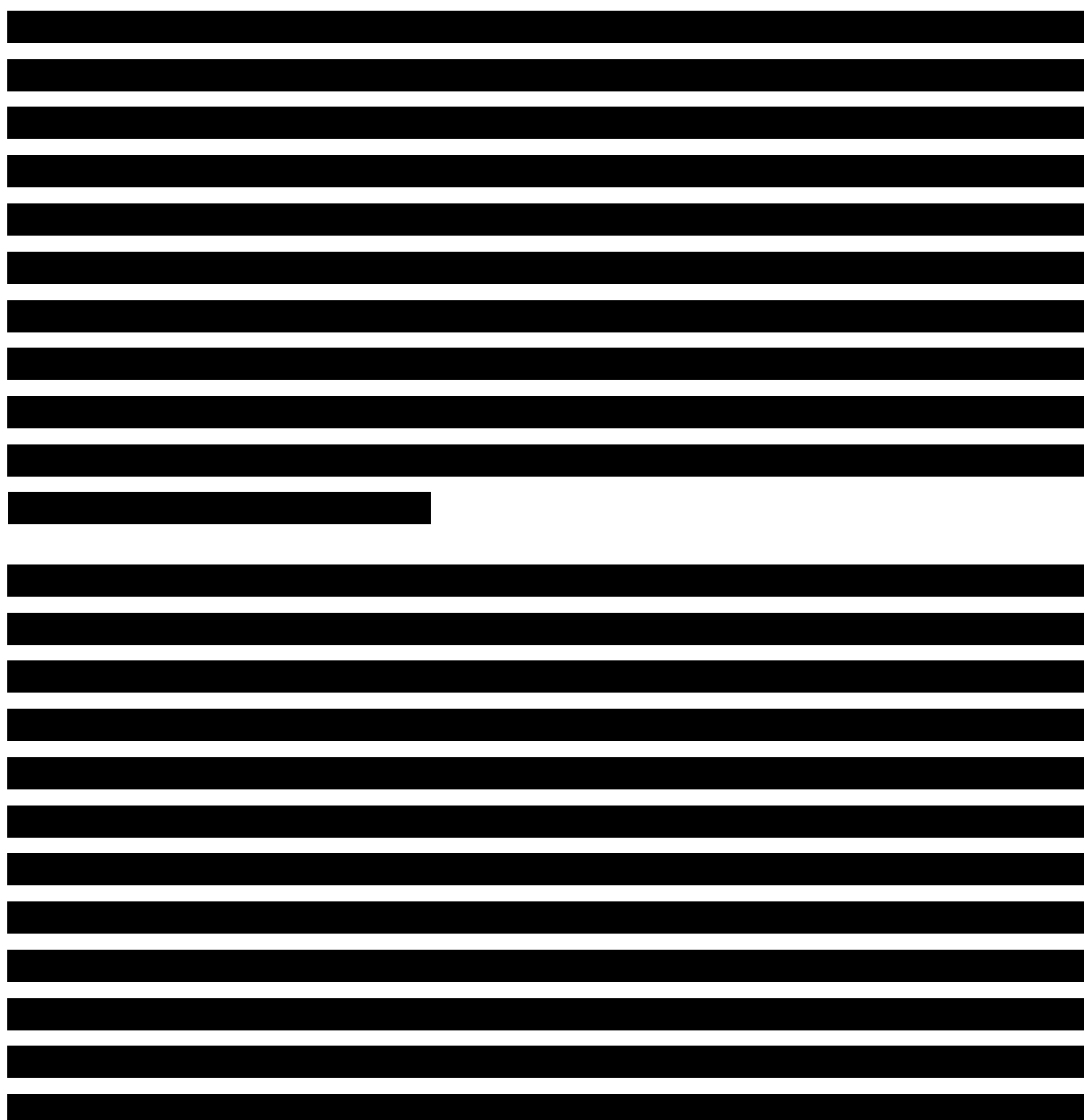
Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)


w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

12 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Besponsa® (inotuzumab ozogamycyny) w ramach programu leczenia dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (rrALL).

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.



- 
- W niniejszej analizie koszty oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu rrALL, wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej oceniającej kosztową efektywność inotuzumabu ozogamycyny we wnioskowanym wskazaniu (*AE Besponsa[®] 2018*). Modelowanie pozwoliło precyzyjnie rozłożyć koszty w czasie: np. w modelu koszt inotuzumabu ozogamycyny naliczany jest w sześciu pierwszych miesiącach leczenia, zgodnie ze strukturą liczby podanych cykli w badaniu *INO-VATE*, a nie jako koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego przemnożony przez średnią całkowitą liczbę cykli leczenia; takie przemnożenie byłoby zbyt dużym uproszczeniem i zawyżałoby koszty generowane w skali roku (np. pacjentom rozpoczynającym leczenie w grudniu zostałby naliczony całkowity koszt leczenia, podczas gdy koszt ten jest generowany w ciągu nawet 6 miesięcy leczenia). Modelowanie przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej uwzględnia również koszty dalszego leczenia oraz koszty związane z przeszczepieniem alloHSCT; koszty te zostały oszacowane w analizie ekonomicznej (*AE Besponsa[®] 2018*) i cechują się pewnym zakresem zmienności (oraz uproszczeniami w sposobie naliczania – koszty alloHSCT naliczono w stałym punkcie czasowym u wszystkich chorych), jednak ograniczenia te nie powinny wpływać znacząco na wyniki niniejszej analizy.

13 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Besponsa[®] (inotuzumab ozogamycyny) wiązałaby się z umiarkowanym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności inotuzumabu ozogamycyny względem obecnie refundowanej chemioterapii indukującej (*AKL Besponsa[®] 2018*).

Wzrost wydatków płatnika publicznego jest związany nie tylko z kosztem refundacji produktu Besponsa[®], lecz również ze zwiększenia odsetka wykonanych przeszczepień alloHSCT w ramieniu inotuzumabu ozogamycyny. Biorąc pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem należy traktować jako spo-

dziewaną i nieuniknioną konsekwencją wyższej skuteczności inotuzumabu ozogamycyny, a nie jako obciążenie budżetu płatnika.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTORE]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTORE]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTORE]	modelowanie oszacowanie liczebności populacji założenia i opis metodyki obliczenia opis wyników i wniosków końcowych korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTORE]	modelowanie założenia i opis metodyki korekta i formatowanie tekstu oszacowanie liczebności populacji

14.2 Szczegółowa struktura kosztów miesięcznych

Tabela 28. Struktura kosztów leczenia INO.

[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]
	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]			[REDAKTORE]
	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]		[REDAKTORE]	[REDAKTORE]		[REDAKTORE]
	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]		[REDAKTORE]	[REDAKTORE]		[REDAKTORE]
	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]		[REDAKTORE]	[REDAKTORE]		[REDAKTORE]
	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]
	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]		[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]
					[REDAKTORE]	[REDAKTORE]	[REDAKTORE]
						[REDAKTORE]	[REDAKTORE]
						[REDAKTORE]	[REDAKTORE]
[REDAKTORE]						[REDAKTORE]	[REDAKTORE]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Besponsa®.....	18
Tabela 2. Liczba zachorowań na białaczkę w Polsce u osób powyżej 15 r.ż. (na podstawie raportu KRN za 2015 r.).	24
Tabela 3. Alternatywne oszacowanie rocznej liczby zachorowań na ALL.....	25
Tabela 4. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Besponsa® (inotuzumab ozogamycyny) na rok 2017 – etap 1.....	27
Tabela 5. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej - podgrupa bez chromosomu Filadelfia (Ph-).	28
Tabela 6. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej - podgrupa z chromosomem Filadelfia (Ph+).	30
Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C91.0 „Ostra białaczka limfoblastyczna” w latach 2012-2016.....	31
Tabela 8. Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.....	35
Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu aktualnym (wariant podstawowy).	35
Tabela 10. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	36
Tabela 11. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.....	37
Tabela 12. Zestawienie parametrów analizy kosztów (zgodnie z analizą podstawową CUA).	39
Tabela 13. Miesięczne koszty leczenia INO i CTH.	41
Tabela 14. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.	42
Tabela 15. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych w populacji docelowej.....	44
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	45
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa® - szczegółowa struktura wydatków.....	46
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	47
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa® - szczegółowa struktura wydatków.....	49
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	50
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	51
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	52
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	52
Tabela 24. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.	54
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	56
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Besponsa®.	59

Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Besponsa®.....	63
Tabela 28. Struktura kosztów leczenia INO.....	68
Tabela 29. Struktura kosztów leczenia CTH.	69

Spis wykresów

Wykres 1. Liczba nowych zachorowań na białaczki (ICD-10: C91-C95) wg KRN u osób powyżej 15 r.ż.	25
Wykres 2. Schemat oszacowania wielkości populacji docelowej.....	31
Wykres 3. Zachorowalność ALL w latach 2004-2025 na podstawie publikacji <i>Seferyńska 2014</i> oraz KRN.	33
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS.	46
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS.....	49
Wykres 6. Wyniki AW z uwzględnieniem RSS.	58
Wykres 7. Wyniki AW bez uwzględnienia RSS.....	61

Piśmiennictwo

AE Blincyto® 2016	Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
AE Iclusig® 2015	Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Wersja .1.0. Kraków, grudzień 2015.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
AWA Blincyto® 2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: "Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.32.2016.. Data ukończenia: 17 listopada 2016.
AWA Iclusig® 2016	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Iclusig (ponatinib) w ramach programu lekowego: "Leczenie ponatinibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.14.2016.. Data ukończenia: 24 czerwca 2016.
AWA Sprycel® 2014	Wniosek o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego "Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT-4351-24/2014. Data ukończenia: wrzesień 2014 r.
ChPL Besponsa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa 05/12/2017 Besponsa -EMA/H/C/004119 - N/0002 z dnia 01.02.2018 Data ostatniego dostępu: 26.09.2018
CSR3 INO-VATE 2017	Full Clinical Study Report (Supplemental CSR), Inotuzumab ozogamicin (PF-05208773), Protocol B1931022. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.
Kantarjian 2016	Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2016; 375:740-753.
Fielding 2007	Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ, Luger SM, Marks DI, Franklin IM, McMillan AK, Tallman MS, Rowe JM, Goldstone AH. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; 109(3):944-950.
Fielding 2014	Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, Lazarus H, Luger SM, Marks DI, McMillan AK, Moorman AV, Patel B, Paietta E, Tallman MS, Goldstone AH. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Phila-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamicyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

	delphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Feb 6;123(6):843-50.
GUS 2018a	Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 31 XII. Główny Urząd Statystyczny, data publikacji: 24.04.2018. Dostęp online: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-stand-w-dniu-31-xii,6,23.html
INAR 2015	INAR. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/105/AW/105_AW_OT_4351_10_Defitelio_AE_2016.07.08.pdf ,
Komunikat DGL 16/10/2018	Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do lipca 2018 r http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7228.html
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. JHPOR 2012, 2 , 41-47.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 29/08/2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-29-sierpnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r
NFZ 92/2018/DGL	Zarządzenie Nr 92/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NFZ 75/2018/DGL	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
NFZ 74/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
NFZ 44/2018/DGL	Zarządzenie Nr 44/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
NFZ 119/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
NFZ 54/2017/DGL	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju

leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

Ottmann 2007	Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, Rege-Cambrin G, Radich J, Hochhaus A, Apanovitch AM, Gollerkeri A, Coutre S. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. <i>Blood</i> . 2007 Oct 1;110(7):2309-15.
PALG ALL7 2018	Polish Adult Leukemia Group. PALG ALL7. Gliwice, 03.07.2018r. Data ostatniego dostępu: 26.09.2018
Piccaluga 2011	Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, Laterza C, Paolini S, Gazzola A, Sabattini E, Visani G, Pileri SA. Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2011 Feb;52(2):325-7.
Poltransplant 2018	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny. Nr 1 (26). Czerwiec 2018. ISSN 1428-0825
Program Bespon- sa®	Opis projektu programu lekowego: "Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)". Materiały otrzymane od wnioskodawcy.
Seferyńska 2014	Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). <i>Hematologia</i> 2014, tom 5, nr 2, 162–172.
Statystyka JGP	NFZ. Statystyka JGP. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.