

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

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel./Fax: +48 12 2636 038

www.inar.pl



SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	6
1. Analiza ekonomiczna.....	9
1.1. Metodyka.....	9
1.1.1. Cel analizy.....	9
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	9
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	11
1.1.4. Perspektywa.....	11
1.1.5. Horyzont czasowy.....	11
1.1.6. Dyskontowanie.....	11
1.1.7. Technika analityczna.....	11
1.2. Model decyzyjny.....	12
1.2.1. Opis modelu.....	12
1.2.2. Główne założenia modelu.....	14
1.2.3. Walidacja modelu.....	15
1.3. Parametry modelu.....	16
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....	16
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej [31].....	16
1.3.3. Dane wejściowe w modelu w zakresie skuteczności klinicznej.....	20
1.3.3.1. Przeżycie całkowite (OS) – okres 24 miesięczny w modelu CUA.....	20
1.3.3.2. Długotrwałe przeżycie pacjentów.....	23
1.3.3.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	24
1.3.4. Dane dotyczące kosztów.....	26
1.3.5.1. Koszt leukoferezy.....	28
1.3.5.2. Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej.....	28
1.3.6. Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym.....	30
1.3.7. Koszt przeszczepu (autoSCT/alloSCT).....	31
1.3.6. Koszty komparatora – terapia ratunkowa.....	32
1.3.6.1. Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym.....	34
1.3.6.2. Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT).....	34
1.3.7. Koszty leczenia paliatywnego oraz w stanie progresji (PD).....	35
1.3.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	36
1.3.9. Compliance.....	37
1.3.10. Użyteczności.....	37
1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	38
1.5. Przegląd analiz ekonomicznych.....	38

1.6.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	39
1.7.	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	41
1.8.	Wyniki analizy użyteczności kosztów.....	41
1.8.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	41
1.8.2.	<i>Analiza wrażliwości</i>	42
1.8.3.	<i>Parametry probabilistycznej analizy wrażliwości</i>	43
1.9.	Ograniczenia analizy.....	46
1.10.	Dyskusja i wnioski.....	47
2.	Załączniki.....	49
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	49
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	50
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i>	50
3.	Piśmiennictwo.....	52
4.	Spis tabel.....	56
5.	Spis wykresów i diagramów.....	57

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii genowej z użyciem produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis, CUA*).

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model decyzyjny Markowa (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel® dostarczony przez wnioskodawcę [8] i zaadoptowany do warunków Polskich: *CUA_Kymriah_DLBCL_PL.xlsm*), który pozwolił oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Ze względu na charakter schorzenia jakim jest DLBCL (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc (12 cykli / rok).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki oraz dodatkowo probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego oraz analizą efektywności klinicznej [32,31]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P): Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [6] Kymriah® (tisagenlecleucel) jest wskazany w leczeniu:

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

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią osoby dorosłe z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego kwalifikujące się do programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [37].

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [6].

Interwencja (I): Ocenianą interwencją stanowi nowa terapia produktem leczniczym Kymriah® (tisagenlecleucel).

Kymriah należy podawać w wykwalifikowanym ośrodku leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez personel medyczny, który jest doświadczony w leczeniu nowotworów hematologicznych oraz przeszkolony w monitorowaniu i diagnostyce leczenia pacjentów po zastosowaniu produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) [6].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [32].

Komparator (C): Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano terapię ratunkową (jako dowolny z poniższych schematów):

- CHOP-like (R-CHOP)
- DHAP-like (ESHAP)
- GMAL
- ICE-like (R-IVAC)
- R-DHAP
- R-ESHAP
- R-GDP
- R-Gem-Ox
- R-hyperCVAD
- R-ICE
- R-IVE

do najczęściej stosowanych terapii zaliczono schematy:

- (R)-IVE - schemat 3 linii (mobilizująca terapia)

(R)-Gem-Ox - jako przedstawiciel schematów Gem-like

Równocześnie zgodnie z wynikami analizy klinicznej (badania CORAL) brak istotnych statystycznie różnic w zakresie głównego punktu końcowego – przeżycie całkowite (OS) – pomiędzy wykorzystywanymi terapiami ratunkowymi 3 i kolejnych linii leczenia, stąd w ramach niniejszej analizy CUA zdecydowano się w zakresie kosztów komparatora na uwzględnienie wskazanych powyżej (R)-IVE oraz (R)-Gem-Ox (jako adekwatnych przedstawicieli tzw. „salvage therapy”). Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD (analizie problemu decyzyjnego) [32].

Efekty Zdrowotne (O): W oparciu o wyniki analizy klinicznej [31] przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

Wyniki analizy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów, gdzie jednostką efektywności były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywnego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Terapię ratunkową – perspektywa NFZ

Parametr	Analiza podstawowa	
	Interwencja	Komparator
Efekt [QALY]	5,32	2,44
Efekt inkrementalny [QALY]	2,88	

Wyniki analizy CUA z perspektywy NFZ wskazują, że terapia z udziałem produktu Kymriah® jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny.

Ponadto zastosowanie tisagenlecleucelu pozwala na uzyskanie 5,32 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie schematem chemioterapii wiąże się z uzyskaniem tylko 2,44 QALY. Zastąpienie dotychczasowych opcji terapeutycznych przez Kymriah® pozwala na uzyskanie dodatkowo aż 2,88 lat życia skorygowanych o jakość.

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż wnioskowana interwencja medyczna przynosi znacząco lepsze efekty w postaci liczby zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi w Polsce, co przekłada się na zmianę podejścia do względnie wysokiego kosztu terapii produktem Kymriah® w początkowej fazie leczenia, który to może zostać potraktowany jako inwestycja.

Obecnie refundowana ze środków publicznych opcje terapeutyczne nie zaspokajają w pełni potrzeb chorych z nawrotem DLBCL w zakresie wydłużonego przeżycia czy remisji choroby. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu Kymriah® wpłynie korzystnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z nawrotem DLBCL oraz stanowi szansę znaczącej poprawy jakości ich życia.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii genowej z użyciem produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Eksperytyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis, CUA*).

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model decyzyjny Markowa (

który pozwolił oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Ocena farmakoeconomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego oraz analizą efektywności klinicznej [32,31]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [6] Kymriah® (tisagenlecleucel) jest wskazany w leczeniu:

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

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią osoby dorosłe z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego kwalifikujące się do programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [37].

Wniioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [6].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi nowa terapia produktem leczniczym Kymriah[®] (tisagenlecleucel).

Kymriah należy podawać w wykwalifikowanym ośrodku leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez personel medyczny, który jest doświadczony w leczeniu nowotworów hematologicznych oraz przeszkolony w monitorowaniu i diagnostyce leczenia pacjentów po zastosowaniu produktu Kymriah[®] (tisagenlecleucel) [6].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [32].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano terapię ratunkową (jako dowolny z poniższych schematów)

- CHOP-like (R-CHOP)
- DHAP-like (ESHAP)
- GMAL
- ICE-like (R-IVAC)
- R-DHAP
- R-ESHAP
- R-GDP
- R-Gem-Ox
- R-hyperCVAD
- R-ICE
- R-IVE

W oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród czołowych ekspertów w leczeniu DLBCL oraz wyników spotkania Advisory Board do najczęściej stosowanych terapii zaliczono schematy:

■ (R)-IVE - schemat 3 linii (mobilizująca terapia) ■

■ (R)-Gem-Ox - jako przedstawiciel schematów Gem-like ■

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

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD (analizie problemu decyzyjnego) [32].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki analizy klinicznej [31] przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego [32] oraz w analizie efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [31] przy wykorzystaniu dostarczonego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego [8], który zaadaptowano do warunków polskich w zakresie danych wejściowych: kosztów oraz zużytych zasobów. W modelu zachowano schemat leczenia oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych z uwzględnieniem wyników analizy efektywności klinicznej [31].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta (procedura stosowana w ramach programu lekowego).

1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na charakter schorzenia jakim jest chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotnego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc (12 cykli/rok).

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych. Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wytycznymi AOTMiT [1].

1.1.7. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, analizy efektywności kosztów (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjentów z populacją docelową (tj. osoby dorosłe z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego kwalifikujące się do programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* [37]; patrz rozdział 1.1.2), wykorzystując dostarczony model ekonomiczny [8].

Ze względu na występowanie istotnych różnic w wynikach klinicznych pomiędzy rozważaną technologią medyczną (Kymriah), a komparatorami [31], opłacalność stosowania produktu Kymriah® została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów CUA. Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Kymriah® versus przyjęty komparator (patrz rozdział 1.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę użyteczności kosztów (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania schematu z użyciem Kymriah zamiast wybranego komparatora.

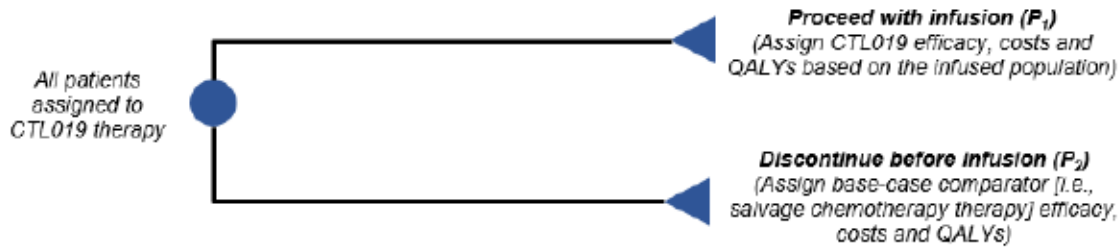
1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W ramach modelu ekonomicznego uwzględniono strukturę drzewa decyzyjnego służyć do określenia odsetka pacjentów początkowo przypisanych do interwencji (tj. Kymriah®), którzy rzeczywiście otrzymali rozważany produkt:

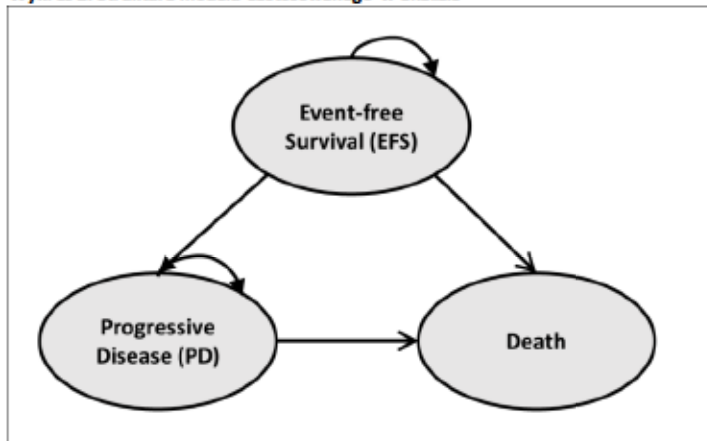
- W przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię tisagenlecleucelem (68,9%; P₁ na wykresie poniżej) dane wejściowe dotyczące skuteczności były oparte na wyznaczonej krzywej ważonej OS oraz EFS dla tisagenlecleucelelu.
- W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie przed infuzją (P₂ na wykresie poniżej), dane wejściowe dotyczące skuteczności oparto na krzywych OS i EFS dla komparatora (chemioterapia ratunkowa)
- Koszty interwencji/komparatora zostały przypisane w zależności od ramienia P₁ lub P₂

Wykres 1. Struktura drzewa decyzyjnego w modelu ekonomicznym



W celu ekstrapolacji wyników głównego badania klinicznego dla produktu Kymriah® (JULIET [43,42]) uwzględnionego w raporcie klinicznym [31] poza horyzont czasowy w analizie koszty-użyteczność posłużono się dostarczonym modelem decyzyjnym [8], wykonanym w programie Microsoft Office Excel. Skonstruowany model uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich mogą znaleźć się pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. W rozważanym modelu długość cyklu wynosi 1 miesiąc (1 rok = 12 cykli). Struktura modelu oraz schemat przejść pomiędzy stanami zostały przedstawione na poniższym wykresie.

Wykres 2. Struktura modelu zastosowanego w analizie



Autorzy modelu skorzystali z analizy przeżycia PartSA (ang. *partitioned survival analysis*), którą zwykle wykorzystuje się w modelowaniu chorób onkologicznych i która została użyta w wielu raportach NICE i w szczególności w ocenie terapii CAR-T [8,33]. Zastosowane podejście PartSA jest podobne do modelu Markowa pod względem struktury wielostanowej, niemniej nie wymaga obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami. Niewątpliwą zaletą PartSA jest bezpośrednie wyznaczanie rozkładu pacjentów w poszczególnych stanach w każdym cyklu w oparciu o przebieg funkcji przeżycia [57].

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- **Event free Survival (EFS)** – stan określony jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego ze zdarzeń: tj. śmierci (przejście do stanu terminalnego „Death”), nawrotu choroby lub niepowodzenia leczenia (przejście do stanu PD). Miesięczne cykle zostały wprowadzone, aby oszacować rozkład pacjentów w każdym stanie zdrowia wraz z upływem czasu. Wszyscy pacjenci zaczynają na początku modelu w rozważanym stanie EFS. Proporcja pacjentów w stanie zdrowia EFS została wyznaczona dzięki zastosowaniu równań dla krzywej EFS dla interwencji oraz przyjętego komparatora.
- **Progression Disease (PD)** – w stanie tym znajdują się pacjenci, którzy doświadczyli progresji lub nawrotu choroby. Rozkład chorych w niniejszym stanie PD wyznaczono, jako różnica pomiędzy proporcją żyjących pacjentów (krzywe OS; ang. overall survival), a proporcją pacjentów w stanie EFS.

- „Zgon” (ang. *Death*) – stan terminalny (zgon), możliwe przejście z dowolnego z powyższych stanów w modelu.

W niniejszym modelu [8] przyjęto podobną strukturę jak w analizie dla NICE „z zamiarem wyleczenia” [33], gdyż leczenie tisagenlecleucel zostało wprowadzone, w celu osiągnięcia remisji/wyleczenia choroby w perspektywie długoterminowej. Późniejszy ewentualny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) został rozważony w modelu poprzez uchwycenie w oszacowaniach krzywych przeżycia (OS i EFS) oraz uwzględnieniu kosztów HSCT dla każdej z rozpatrywanych technologii (tj. w ramieniu interwencji i komparatora) w zależności od odsetka pacjentów, u których dokonano przeszczepu.

1.2.2. Główne założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat), taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych [8].
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc (12 cykli na rok).
- Dawkowanie poszczególnych leków wykorzystywanych w schemacie interwencji oraz komparatorów przyjęto zgodnie ze schematami leczenia zaprezentowanymi w zidentyfikowanych badaniach klinicznych [31].
- W modelu CUA zastosowano podejście wysoce konserwatywne przyjmując minimalne koszty chemioterapeutyków (w szczególności wchodzących w skład schematów R-IVE, R-Gem-Ox) w oparciu o minimalną wartość z wynegocjowanych w grudniu 2018 roku obniżek z Obwieszczenia MZ [35] oraz tzw. cen efektywnych z danych DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22]).
- Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2018 roku [14]. Zgodnie z wynikami badania Maurer 2014 [30], chorym którzy przeżyli 2 lata (tj. 24 miesiące) w stanie EFS przypisano prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej z dodatkową korektą standaryzowanym wskaźnikiem umieralności (SMR) na poziomie 1,18 [30,8]. Wyniki nowego opracowania Maurer 2018 [29] potwierdzają wcześniejsze ustalenia autorów modelu [8].
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów odpowiednio na poziomie 5% i 3,5% w skali roku [1,40].
- W każdym cyklu pacjenci zostają rozdzieleni na trzy stany zdrowia, w tym stan absorbujący *Death* (zgon).
- Założono, że wartość użyteczności jest zależna tylko od przyjętych stanów zdrowia w modelu.
- W modelu rozważono ewentualną możliwość późniejszego przeszczepu auto/allo-HSCT po początkowej fazie leczenia: korzyść dotyczącą skuteczności HSCT uwzględniono w estymacji krzywych EFS i OS, natomiast koszty związane z przeszczepem przyjęto tylko i wyłącznie w odniesieniu do części pacjentów u których przeszczep został przeprowadzony. Analogicznie wartość *disutility* dla HSCT (tj. zmniejszenie wartości użyteczności w grupie osób poddanych przeszczepowi HSCT) przeskalowano udziałem pacjentów z HSCT w danym ramieniu.

- Wartość spadku użyteczności (*disutility*) w przypadku zastosowania jednego ze schematów chemioterapii zaimplementowano w modelu w zależności od czasu związanego z podawanym leczeniem, natomiast w przypadku terapii Kymriah® wartość *disutility* uwzględniono do czasu zakończenia hospitalizacji po podaniu tisagenlecleucelu. Opisane wartości *disutility* dla interwencji oraz komparatorów uwzględniają wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia, jedynie w przypadku zespołu uwalniania cytokin (CRS; ang. *cytokine release syndrome*) zastosowano dodatkową wartość spadku użyteczności (podejście wysoce konserwatywne ograniczające wynik zdrowotny interwencji poprzez założenie wartości 0,00 jak dla stanu zgon – patrz rozdział 1.3.10).
- W celu określenia przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event-free survival; EFS) dla ramienia tisagenlecleucelu autorzy modelu wykorzystali dane z badania JULIET do wyznaczenia skumulowanego współczynnika HR pomiędzy OS a PFS na poziomie 0,84 [8]. W przypadku komparatora z uwagi na brak adekwatnych danych o EFS w CORAL wykorzystano dane z badania Gisselbrecht 2010 [12] na podstawie średniej ramion R-ICE i R-DHAP: stały skumulowany hazard względny (HR) [8] na poziomie 0,65. Następnie zgodnie z wynikami badania Maurer 2014 [30], chorzy którzy pozostali przy życiu 2 lata (tj. 24 miesiące) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” (patrz rozdział 1.3.3.2), stąd po 24 miesiącach następuje stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS.
- Oprócz kosztów uwzględnionych opcji terapeutycznych oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu zaimplementowani dodatkowe koszty monitorowania i diagnostyki w przyjętych stanach.
- Z uwagi na względnie niskie koszty leczenia wspomagającego (np. profilaktyczne leki przeciwwymiotne, leki steroidowe) stosowanego w okresie prowadzonej terapii (w szczególności chemioterapii) w analizie zdecydowano się na odstępianie od ich uwzględniania.
- Koszt leczenia w stanie progresji wyznaczono jako koszt opieki w ramach *Świadczenia w hospicjum domowym* (5.15.00.0000149) [64]. Koszt leczenia paliatywnego zastosowany tylko w ostatnim miesiącu życia pacjenta (tj. tylko w 1 cykl w modelu dla chorych przechodzących do stanu terminalnego *Death*) wyznaczono jako koszt miesięcznej (tj. 30,4 dni = 365/12) opieki w ramach *Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarym* (5.15.00.0000146) [64].
- U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi począwszy od chemioterapii limfodeplecyjnej do 80-120 dni od dnia podania leku [37], stąd w przypadku chorych z odpowiedzią na leczenie produktem Kymriah® (tj. wstanie remisji *EFS*) w drugim i kolejnych latach od podania tisagenlecleucelu zastosowano identyczne koszty monitorowania, jak w przypadku osób w stanie remisji po leczeniu schematem chemioterapii ratunkowej (patrz rozdział 1.3.6.1).

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami autorzy modelu przeprowadzili walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu [8].

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją. Niemniej

jednak autorzy modelu przeprowadzili weryfikację przyjętych prognoz w zakresie przeżycia pacjentów (OS; ang. overall survival), która to wykazała poprawność przyjętych założeń/estymacji [8].

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystyka pacjentów została oparta na wynikach badania JULIET [43,42]) uwzględnionego w raporcie klinicznym [31].

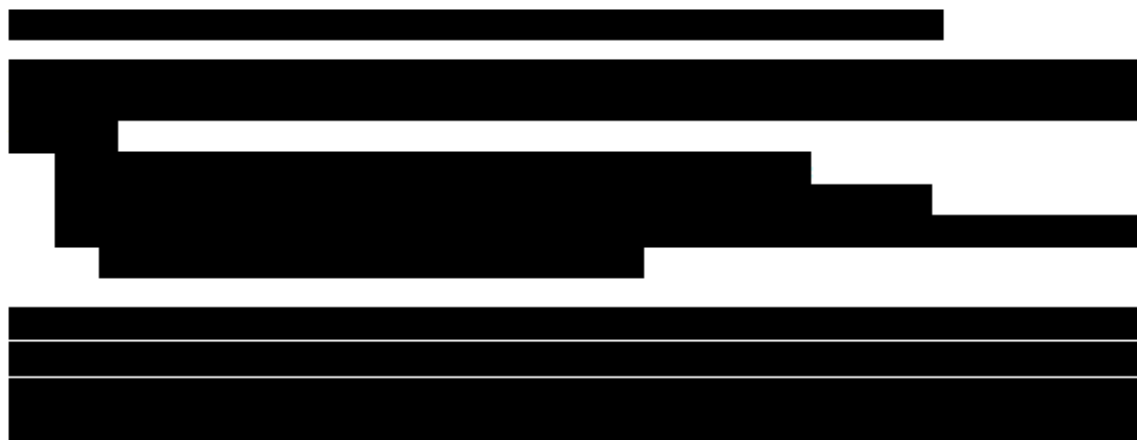
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek początkowy [lata]	54,0 (SD=13,1)	Autorzy modelu CUA [8] uwzględnili charakterystykę wyjściową pacjentów z badania JULIET. W ramach analizy wrażliwości przetestowano zarówno wiek wyjściowy oraz średnią powierzchnię ciała chorych. Ponadto w kalkulatorze istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie zmiennych.
Odsetek kobiet	38,3 % (SD=5%)	
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	1,91 (SD=0,3)	
Średnia masa ciała	78,5 kg (SD=20,4)	

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej [31]

W procesie systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, nie zidentyfikowano badań *head to head* oceniających efektywność stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z terapią ratunkową w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Odnaleziono natomiast 2 jednoramienne badania kliniczne dla ocenianej interwencji, tj. *JULIET (Schuster 2018, Schuster 2018_poster, Schuster 2019_abstrakt 1, Schuster 2019_abstrakt 1, Andreadid 2019_abstrakt, Maziarski 2020)* - badanie w toku oraz badanie dodatkowe *A2101J (Schuster 2017)*. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących tisagenlecleucel vs terapia ratunkowa, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla komparatora. Zidentyfikowano w ten sposób badanie *CORAL* wraz z jego fazami wydłużonymi, które posłużyły za źródło danych na temat efektywności leczenia w terapii ratunkowej w dwóch podgrupach, tj. 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT (*CORAL extension study 1 (van den Neste 2017 [51])*) i 203 pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do ASCT (*CORAL extension study 2 (van den Neste 2016 [50])*) oraz retrospektywną analizę *SCHOLAR [9]* (którą finalnie wykluczono z dalszych analiz ze względu na istotne heterogeniczności względem badania *JULIET* – co zgodne jest z podejściem prezentowanym w rekomendacji NICE 2019 – dla tisagenlecleucelu).



Efektywność kliniczna

Przeprowadzona analiza danych z zakresu skuteczności tisagenlecleucelu oraz interwencji alternatywnej w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, wykazała na podstawie jakościowego zestawienia wyników, iż leczenie z udziałem ocenianej interwencji (produkt leczniczy Kymriah[®]) prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia tej grupy pacjentów oraz poprawy odpowiedzi na leczenie za równo ogółem jak i całkowitej. **Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego**, w badaniach oceniających efektywność tisagenlecleucelu, w kluczowym badaniu *JULIET* wynosiło po 3 miesiącach 82,3%, po pół roku 62,1%. Po 9, 12 i 18 miesiącach utrzymywało się na wysokim poziomie wynosząc odpowiednio 54,5%, 48% i 43%. **Mediana przeżycia całkowitego** dla ocenianej populacji pacjentów wyniosła **11,1 miesięcy** (dane dla 115 pacjentów). W dodatkowym badaniu *A2101J* podano jedynie informację o wartości mediany OS (22,2 miesiące).

Zgodnie z danymi z badań analizujących przeżycie w populacji pacjentów stosujących terapię ratunkową, prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS wyniosło: 30,4% (spoolowane dane z *CORAL extension study 1* i *CORAL extension study 2*). W przypadku interwencji alternatywnej oceniono również 2-letnie OS, które wyniosło 15,7% (*CORAL extension study 2*). Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów objętych terapią ratunkową wyniosła 5,8 miesięcy (spoolowane dane z *CORAL extension studies*).

[REDAKOWANA] dla porównania tisagenlecleucelu z terapią ratunkową, wykazała statystycznie istotne różnice w przeżyciu całkowitym, na korzyść ocenianej interwencji **populacji osób poddanych leczeniu tisagenlecleulem** ($p < 0,01$) (hazard ratio wyniósł **0,42 (0,32; 0,55)**) w przypadku porównania badań *JULIET* vs spoolowane *CORAL extension studies 1* i *2*.

Wyniki uzyskane w ramach *naive comparison* potwierdzają statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w zakresie omawianego punktu końcowego (HR wyniósł **0,42 (0,32; 0,57)** $p < 0,01$ dla porównania *JULIET* vs spoolowane *CORAL extension studies*).

Podsumowując, wyniki z zakresu analizy przeżycia wykazały, iż OS dla wszystkich pacjentów poddanych infuzji tisagenlecleulem było znacząco lepsze w porównaniu z analogicznymi rezultatami uzyskanymi w historycznych grupach kontrolnych (terapia ratunkowa).

W badaniu *JULIET* prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wyniosło 41,4%, 32,9%, 32% oraz 28,5%, odpowiednio po 3, 6, 9 i 12 miesiącach obserwacji. Mediana EFS w tej próbie klinicznej wyniosła 2,6 miesięcy. W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego EFS.

Klinicznie istotnym efektem zdrowotnym, oprócz parametrów przeżycia jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie, które potwierdza skuteczność zastosowanego schematu leczenia. Zdecydowana większość pacjentów objętych terapią za pomocą technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu bardzo dobrze odpowiadała na przyjęte leczenie. W kluczowym badaniu *JULIET* odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiące wynosił 54% (dane dla N=99, USA i Kanada) oraz 52,2% jak wskazują najnowsze dane dla 115 pacjentów. Całkowitą odpowiedź na leczenie zanotowano w tym samym okresie obserwacji u ~40% pacjentów a wg danych dla 115 pacjentów u 38,5% badanych, którzy otrzymali leczenie tisagenlecleulem, natomiast odpowiedź częściową raportowano u ~12% badanych (dla N=115 odsetek ten wyniósł 14%). Wśród 35 pacjentów, u których w 3 pierwszych miesiącach obserwacji uzyskano remisję choroby, prawdopodobieństwo utrzymania się remisji w 12 miesiącu wyniosło 81% (Schuster 2018). W dodatkowym badaniu *A2101J* wskazano, natomiast iż w ocenianej grupie pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL, całkowity odsetek ORR po 3 miesiącu wynosił 50%, a odpowiedź całkowitą po 6 miesiącach od infuzji uzyskano u 43% chorych.

Agregacja danych dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wśród pacjentów leczonych terapią ratunkową w ramach badań *CORAL-extension 1* i *CORAL-extension 2* skutkuje uzyskaniem wyniku na poziomie 40%. W efekcie poolowania danych (z faz wydłużonych próby *CORAL*) dla punktu końcowego całkowita odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź częściowa uzyskano odpowiednio 28,4% (CR/CRu) oraz 11,9% (PR).

Zestawienie wyników zaczerpniętych z badania *JULIET* i *A2101J* (dla tisagenlecleucelu) w porównaniu z danymi pochodzącymi z *CORAL-extension studies* wskazuje na znaczącą różnicę w odsetkach pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ogółem oraz całkowitą odpowiedź na leczenie, na korzyść ocenianej interwencji.

W oparciu o odsetki odpowiedzi na leczenie ogółem dla porównania tisagenlecleucel z terapią ratunkową wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w populacji pacjentów poddanych leczeniu tisagenlecleulem ($p < 0,05$) (różnica w % odpowiedzi wyniosła 13,3% (2,2%; 24,4%). Wyniki uzyskane w ramach *naive comparison* są bardzo zbliżone (13,2% (1,8%; 24,7%), $p < 0,05$).

dla punktu końcowego całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania tisagenlecleucel z terapią ratunkową wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w populacji pacjentów poddanych leczeniu (dotyczy tisagenlecleucelu) ($p < 0,05$) (różnica w % odpowiedzi wyniosła 12,6% (1,8%; 23,4%). Potwierdzają to wyniki uzyskane w ramach *naive comparison*, które wskazały również na statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w zakresie omawianego punktu końcowego (12,0% (0,9%; 23,1%)).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu leczenia opartego o tisagenlecleucel wyniosła w grupie 93 pacjentów (kohorta z USA i Kanady) 0,9 miesiąca. W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego TTR.

W badaniu rejestracyjnym *JULIET* nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DoR), tj. ponad połowa pacjentów w analizowanym okresie obserwacji pozostawała w remisji, co potwierdza trwałość odpowiedzi uzyskiwanych podczas leczenia. Odsetki pacjentów, u których remisja utrzymywała się na koniec 3, 6, 9 i 12 miesiąca od infuzji wyniosły odpowiednio 80%, 68% (dla N=93)/66% (dla N=115), 68 i ~63-65% (w zależności od dostępnego źródła i liczby uwzględnionych pacjentów). Najnowsze dane dla 115 pacjentów wskazują, iż wysokie prawdopodobieństwo braku nawrotu choroby utrzymuje się po 18 miesiącach od infuzji i wynosi 64%. W badaniu *A2101J* nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego 28,6 miesięcy. U większości pacjentów z DLBCL (86%), którzy uzyskali odpowiedź na zastosowane leczenie (ORR), utrzymywała się ona do końca okresu obserwacji. W badaniach analizujących efektywność terapii ratunkowej nie rozpatrywano punktu końcowego DoR.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła w ramach badania *JULIET* 2,9 miesięcy, a w próbie *A2101J* 3,2 miesięcy. Prawdopodobieństwo PFS wyniosło w głównym badaniu 45% w 3 miesiącu,

37,5% w 6 m-cu, 36,4% w 9 m-cu oraz 33,7% (dla N=111 chorych) lub 34,6% (N=115 pacjentów) w 12 miesiącu od infuzji. Nie analizowano PFS w badaniach oceniających efektywność kliniczną wybranego komparatora.

Analizę wpływu badanych form leczenia na jakość życia przeprowadzono jedynie w ramach próby klinicznej *JULIET*. Wyniki oparto o odpowiedzi uzyskane w kwestionariuszach SF-36 oraz FACT-Lym. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie tisagenlecleucel doświadczyli klinicznie istotnej poprawy jakości życia (QoL), określonej jako *minimal clinically important difference* (MCID) względem wartości wyjściowych w przypadku kilku komponentów kwestionariusza FACT-Lym (FACT-Lym subscale, FACT-Lym Trial Outcome Index, FACT-Lym total, FACT-G total), już w 3 miesiącu po infuzji i ta poprawa utrzymywała się przez 18 miesięcy po infuzji. Podobną tendencję raportowano w przypadku kilku komponentów SF-36, tj.: ogólny stan zdrowia, sprawność fizyczna, ograniczenia fizyczne, funkcjonowanie społeczne i żywotność. W wydłużonych fazach badania *CORAL* nie oceniano jakości życia w analizowanej populacji pacjentów.

Bezpieczeństwo

Oceny wyników dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa zastosowanego leczenia wykazała natomiast, iż terapia oparta o tisagenlecleucel jest akceptowalnie bezpieczna, a pozytywne efekty jej podawania we wniaskowanej populacji pacjentów zdecydowanie przewyższają ryzyko związane z potencjalną toksycznością technologii.

W badaniu *JULIET*, odnotowano 53 zgony w trakcie okresu obserwacji. Przyczyną 42 z 50 zgonów, które odnotowano w okresie po 30. dniu od podania leczenia był chłoniak rozlany z dużych komórek B (GVD). W ciągu 30 dni od infuzji odnotowano 3 przypadki zgonów, wszystkie spowodowane były progresją choroby. Żaden ze zgonów w trakcie trwania badania nie był, wg badaczy wynikiem zastosowanego leczenia w postaci tisagenlecleucelu. W porównaniu z wcześniejszymi opublikowanymi źródłami dotyczącymi próby klinicznej *JULIET* nie odnotowano innych przyczyn zgonów aniżeli z powodu progresji choroby [Schuster 2018_poster]. W badaniu *A2101J* [Schuster 2017] podano jedynie, iż u żadnego z badanych, zes pól uwalniania cytokin nie stanowił przyczyny zgonu.

Wszyscy pacjenci objęci leczeniem tisagenlecleucel w ramach badania *JULIET* doświadczyli przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. W okresie od 8 tyg. do 1 roku po infuzji, wystąpienie AEs obserwowano u ~72% chorych. W trakcie pierwszych 8 tyg. od podania leczenia u 86% pacjentów zanotowano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu. Po upływie tego okresu zdarzenia niepożądane tego typu występowały rzadziej niż u 30% chorych. Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia raportowano u 85% pacjentów do 8 tyg. po infuzji oraz u 49% w okresie od 8 tyg. do roku po podaniu leczenia. AEs w 3-4 stopniu nasilenia prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu wystąpiły u 63% pacjentów. Większość AE w stopniu 3 lub 4, których wystąpienie można prawdopodobnie wiązać z tisagenlecleucel odnotowano w ciągu pierwszych 8 tyg. od infuzji (u 58%), w dalszym okresie obserwacji raportowano je znacznie rzadziej (22%).

W badaniu *JULIET* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zes pól uwalniania cytokin (58%), anemia (48%), gorączka (35%), zmniejszenie liczby neutrofilów (34%), zmniejszenie liczby płytek krwi (33%), zmniejszenie liczby białych krwinek (33%), oraz biegunka (32%). Najczęściej notowanymi AEs w stopniu 3 były: anemia (37%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14%), hipofosfatemia (14%), zes pól uwalniania cytokin (13,5%) oraz gorączka neutropeniczna (13%). Zdarzeniami niepożądanymi w 4 stopniu nasilenia, których występowanie obserwowano najczęściej były natomiast: zmniejszenie liczby neutrofilów (25%), zmniejszenie liczby płytek krwi (23%), zmniejszenie liczby białych krwinek (17%), neutropenia (14%) oraz małopłytkowość (9%). Zes pól uwalniania cytokin w stopniu 4 nasilenia odnotowano u 8% pacjentów.

U 80% pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu ogółem w ciągu pierwszych 8 tyg. okresu obserwacji, natomiast w 3 i 4 stopniu nasilenia odpowiednio u 33 i 24% chorych (GVD). Najczęściej odnotowanymi AESI ogółem do 8 tyg. po podaniu leczenia były: zes pól uwalniania cytokin (57%), cytopenie niewyleczone do 28 dnia (45%), infekcje (37%), oraz zdarzenia neurologiczne (20%) [Schuster 2018_poster]. W 3

stopniu nasilenia raportowano natomiast: infekcje i cytopenie niewyleczone do 28 dnia (po 17%), CRS (14%) i gorączka neutropeniczna (13%), a AESI w 4 stopniu nasilenia w trakcie pierwszych 8 tygodni po infuzji najczęściej występowały: cytopenie niewyleczone do 28 dnia (17%) i CRS (9%). Najczęściej notowanymi AESI ogółem oraz w stopniu 3 i 4 nasilenia, w okresie po 8 tyg. od infuzji były infekcje (odpowiednio: 39%, 14 i 4%).

Dane z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania *A2101J* (*Schuster 2017*), dotyczą całej populacji pacjentów włączonych do tej próby, tj. chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym, którym podano tisagenlecleucel. Zespół uwalniania cytokin raportowano u 57% pacjentów włączonych do badania *A2101J*. Poważny CRS odnotowano u 5 pacjentów. 1 z nich otrzymał tocilizumab, żaden z nich w związku z syndromem uwalniania cytokin nie otrzymał glikokortykosteroidów. Drugim co do częstości występowania AE o szczególnym znaczeniu była neurotoksyczność (39% pts, niespełnia ¼ z nich doświadczyła neurotoksyczności w ≥ 3 stopniu nasilenia. Brak informacji, w której grupie pacjentów (DLBCL czy FL) raportowano AESI, stanowi ograniczenie, niepozwalające jednoznacznie określić profilu bezpieczeństwa zastosowanego leczenia w analizowanej populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

Jednym z rozważanych parametrów bezpieczeństwa jest także utrata pacjentów z badania lub leczenia. W dostępnych źródłach do badania *JULIET* zamieszczono dane o przyczynach wycofania pacjentów z badania z powodu zgonu (n=53) (GVD). Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania, jeszcze przed podaniem leczenia tisagenlecleucelem były: niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019 (21,7% w badaniu *A2101J*), szybki postęp choroby (13% w *A2101J*) oraz zgony i decyzja lekarza (po 9,7 % w badaniu *JULIET*).

W wydłużonych fazach badania *CORAL* nie przeprowadzono oceny pełnego profilu bezpieczeństwa w analizowanej populacji pacjentów. W badaniach *CORAL-extension 1 i 2* zamieszczono skrócone informacje dotyczące liczby pacjentów, dla których dane zostały uwzględnione w analizie (z 75 pacjentów, u których wystąpił nawrót po ASCT, 75 poddano ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, a 73 w ramach analizy przeżycia).

Porównanie profilu bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych, tj. technologii Kymriah® oraz terapii ratunkowej z powodu bardzo ograniczonej ilości danych w tym zakresie, pochodzących z badań *CORAL-extension studies 1 i 2*, jest utrudnione. Należy jednak podkreślić, iż w próbach oceniających terapię ratunkową znacznie częściej raportowano wystąpienia zgonów, co widoczne jest w szczegółowej analizie przeżycia, przeprowadzonej w części dotyczącej skuteczności obu metod leczenia.

Podsumowując, stosowanie innowacyjnej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, cechuje się lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego o terapię ratunkową.

1.3.3. Dane wejściowe w modelu w zakresie skuteczności klinicznej

1.3.3.1. Przeżycie całkowite (OS) – okres 24 miesięczny w modelu CUA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

przypisano prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej z dodatkową korektą standaryzowanym wskaźnikiem umieralności (SMR) na poziomie 1,18 [30,8] (patrz rozdział 1.2.2).

1.3.3.2. Długotrwałe przeżycie pacjentów

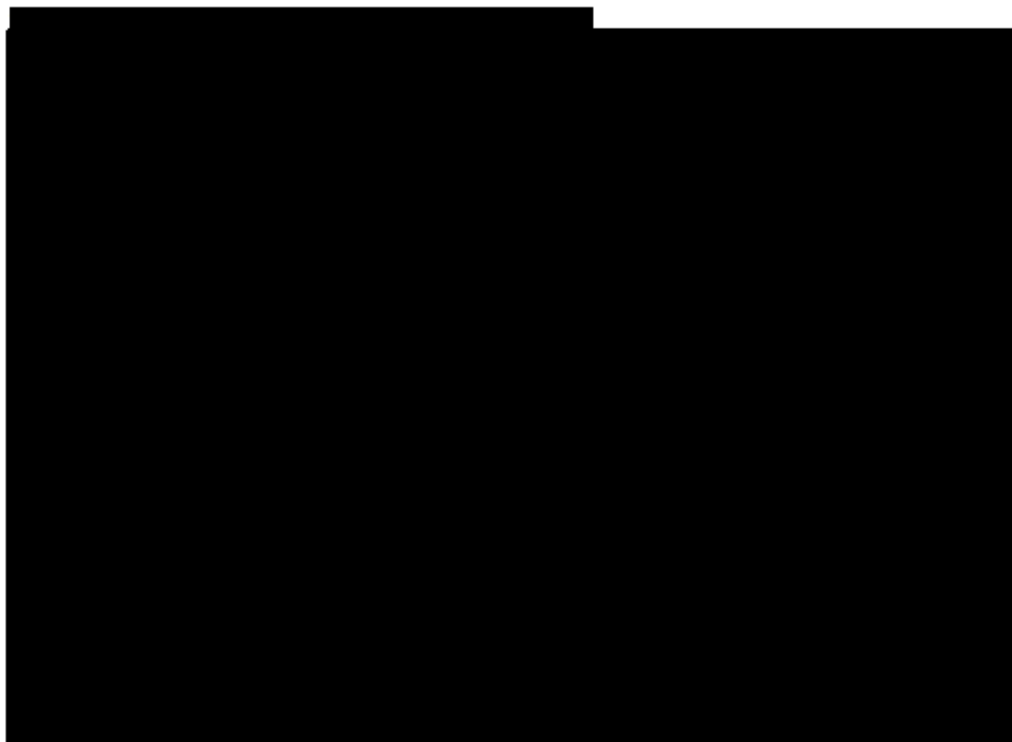
Zgodnie z wynikami badania Maurer 2014 [30], chorzy którzy przeżyli 2 lata (tj. 24 miesiące) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej z dodatkową korektą standaryzowanym wskaźnikiem umieralności (SMR) na poziomie 1,18 w oparciu o badanie Maurer 2014 [30].

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2018 roku [14]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 1.3.1): 38,3% kobiet oraz 61,7% mężczyzn. Zakładając wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie, roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczone zostały na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu modelu (= 1 miesiąc) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{1}{12}}$$

Tabela 5. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [14]		Średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu*
	Mężczyźni (populacja ogólna)	Kobiety (populacja ogólna)	
54	0,009470	0,003600	0,07%
55	0,010450	0,004050	0,08%
56	0,011510	0,004560	0,09%
57	0,012640	0,005140	0,10%
58	0,013810	0,005760	0,11%
59	0,015040	0,006390	0,12%
60	0,016350	0,007020	0,13%
61	0,017790	0,007650	0,14%
62	0,019360	0,008270	0,15%
63	0,021070	0,008930	0,16%
64	0,022900	0,009650	0,18%
65	0,024770	0,010490	0,19%
66	0,026630	0,011430	0,21%
67	0,028450	0,012480	0,22%
68	0,030250	0,013650	0,24%
69	0,032090	0,014920	0,25%
70	0,034040	0,016280	0,27%
71	0,036230	0,017760	0,29%
72	0,038710	0,019380	0,31%
73	0,041550	0,021150	0,34%
74	0,044760	0,023120	0,37%
75	0,048320	0,025320	0,40%
76	0,052250	0,027820	0,43%
77	0,056590	0,030710	0,47%
78	0,061440	0,034190	0,51%
79	0,066910	0,038490	0,57%
80	0,073080	0,043800	0,63%
81	0,079990	0,050210	0,70%
82	0,087530	0,057700	0,78%
83	0,095460	0,065950	0,86%
84	0,103590	0,074600	0,95%



Następnie chorzy, którzy **pozostali przy życiu 2 lata** (tj. 24 miesiące) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” (patrz rozdział 1.3.3.2), stąd po 24 miesiącach następuje stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS.

1.3.4. Dane dotyczące kosztów

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

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

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia* [35]) oraz dane/wyceny Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.3.5.1. Koszt leukoferezy

W przypadku włączenia pacjenta do programu lekowego [37] pacjent jest **podawany leukaferezie** w celu pobrania od niego komórek jednojądrzastych krwi; następnie są one kriokonserwowane i transportowane do ośrodka zajmującego się wytwarzaniem Kymriah®. Za każdy proces leukaferezy odpowiedzialny jest jeden zespół, który pracuje jednocześnie tylko nad jednym produktem

Procedura pobrania limfocytów rozliczana jest na podstawie faktury, stąd koszt pobrania przyjęto zgodnie z danymi świadczeniodawców przedstawionymi w raporcie taryfikacyjnym AOTMiT WT.541.14.2016 [38] na poziomie **4 694,16 PLN** (jako średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego). Ze względu na brak dokładnych danych o kosztach pobrania od samego chorego, przyjęta wartość wydaje się być podejściem wysoce konserwatywnym. Zgodnie z zarządzeniem nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 roku procedura pobrania powinna zostać rozliczona wspólnie z procedurą przetoczenia limfocytów [61], stąd w ramach kosztów leukoferezy uwzględniono koszt świadczenia **5.53.01.0000003 Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)**.

Tabela 6. Oszacowanie kosztu leukoferezy [61,38]

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

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

** 1 punkt = 1,00 PLN

1.3.5.2. Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/ μl [6].

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

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

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

Zgodnie z wynikami badania klinicznego w analizie przyjęto, że u 73,4% pacjentów stosuje się schemat 1 (fludarabina + cyklofosfamid), natomiast u 19,13% schemat 2 (bendamustyna). Dodatkowo uwzględniono podejście wysoce konserwatywne zakładające, że 100% chorych jest hospitalizowanych przez średnio 27,89 dni (koszt 486,72 PLN/osobdzień – patrz Tabela 7) w celu podania tisagenlecleucelu (hospitalizacja rozpoczyna się chemioterapią limfodeplecyjną; w badaniu JULIET 94% pacjentów wymagało hospitalizacji, reszta otrzymała chemioterapię ambulatoryjnie [8]).

Tabela 7. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem tisagenlecleucelu (hospitalizacja rozpoczyna się chemioterapią limfodeplecyjną) w ramach programu lekowego [59]

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

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

W obliczeniach kosztów chemioterapii uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [35] rzeczywiste koszty z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy za miligram danej substancji z uwzględnieniem dopasowania opakowania leku (tj. optymalne opakowanie w celu minimalizacji strat leku) [22]. Dodatkowo w przypadku bendamustyny wykorzystano dane z komunikatów DGL NFZ o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych w chemoterapii w roku 2019 [21].

Tabela 8. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [35] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia limfodeplecyjna

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczony koszt chemioterapii limfodeplecyjnej.

Tabela 9. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną

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

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnej substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,91 m² (patrz rozdział 1.3.1)

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W obliczeniach kosztów chemioterapii uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [35] rzeczywiste koszty z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniodawcy za miligram danej substancji z uwzględnieniem dopasowania opakowania leku (tj. optymalne opakowanie w celu minimalizacji strat leku) [22]. Wykorzystano najnowsze dane z komunikatów DGL NFZ o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych w chemioterapii w roku 2019 (grudzień) [21].

Tabela 13. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [35] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia ratunkowa

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

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

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

Tabela 14. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią ratunkową / cykl

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

*Liczba mg w jednej infuzji została obliczona na podstawie dawkowania dla poszczególnej substancji oraz przyjętej średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,91 m² (patrz rozdział 1.3.1)

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

1.3.6.1. Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym

W oparciu o analizę modelu u [8] uwzględniono koszty tylko czterech wizyt ambulatoryjnych (raz na kwartał) odpowiadających produktowi *W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu* [63].

Tabela 15. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym i pozostających w stanie remisji

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

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

1.3.6.2. Koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT)

W oparciu o dane z badania JULIET dla chorych leczonych CAR-T, jak i badanie CORAL dla pacjentów poddanych terapii ratunkowej uwzględniono wykonywanie przeszczepu allo-/auto-SCT [8]:

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

Wycenę punktową poszczególnych świadczeń (S21, S22 oraz S23) związanych z przeprowadzeniem przeszczepu auto/allo-HSCT zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 roku [61] przyjmując równocześnie średnią cenę punktu na poziomie 1,00 PLN. Dodatkowo w oparciu o pełną statystykę NFZ JGP za 2018 rok mediana czasu pobytu chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym (ICD-10: C83.8 lub C85.7) w ramach grup S22 oraz S23 wynosiła odpowiednio 36 dni (3 pacjentów grupie S22) oraz 37 dni (7 pacjentów w S23), w przypadku grupy S21 mediana

nie przekroczyła 30 dni), stąd do kosztu grup S22 oraz S23 doliczono koszt odpowiednio 6 i 7 osobodni ponad przewidziany limit 30 dni hospitalizacji (patrz tabela poniżej).

Tabela 16. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT

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

* Przyjęto koszt 1 PLN za jednostkę rozliczeniową

** Doliczono koszt 6 dni ponad przewidziany ryczałt finansowany grupą

^ Doliczono koszt 7 dni ponad przewidziany ryczałt finansowany grupą

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

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

Po uwzględnieniu powyższego rozkładu pacjentów ze względu na rodzaj dawcy w modelu CUA średni koszt przeszczepu *allo-SCT* wyniósł 228 370,20 PLN (=30% x 136 078,00 PLN + 70% x 267 924,00 PLN). W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy (grupa S23) dodatkowo uwzględniono *Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku* na poziomie 20 000,00 PLN [2], stąd w modelu zaimplementowano średni dodatkowy koszt związany z doбором dawcy na poziomie 14 000,00 PLN (=20 000,00 PLN x 70%).

Koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego po przeprowadzonym przeszczepie alloSCT przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną do zlecenia 104/2016 dla leku Iclusig [3] na poziomie 41 111 PLN w I roku po przeszczepie.

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

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

Tabela 17. Koszt leczenia paliatywnego

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

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

* Obliczono, jako iloczyn kosztu świadczenia bazowego (56,19 PLN [36]) oraz ustalonej taryfy; [^] Dotyczy tylko 1 cyklu w modelu

1.3.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o badania kliniczne JULIET oraz Corazzelli 2009 [7] a autorzy modelu [8] wyznaczyli odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (AEs; patrz poniższa tabela). W opracowaniu CORAL nie wskazano danych o bezpieczeństwie, stąd autorzy modelu zdecydowali się na wykorzystanie powyższej pracy u chorych z DLBCL leczonych schematem z wykorzystaniem rytuksimabu oraz gemcytabiny [7,8]. Koszty leczenia AEs wyznaczono bazując na zidentyfikowanych w *Biuletynie Informacji Publicznej* AOTMiT [5] analizach weryfikacyjnych i/lub ekonomicznych pozytywnie zwalidowanych w zakresie wyznaczonych kosztów AEs. W przypadku pozostałych zdarzeń dla których nie udało się zidentyfikować pozycji w biuletynie, koszty wyznaczono bazując na grupach JGP [61] związanych bezpośrednio z leczeniem AEs.

Tabela 18. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs [PLN]	Uwagi/źródło danych	Częstość występowania [%]**	
			Kymriah [42]	Salvage [7]
Anemia	5 216,43	AW 20/2018 [27]	38,30%	3,95%
Anoreksja	3 240,00	Koszt 30 dni żywienia dojelitowego EN (108 punktów/osobodzień)	0,00%	8,83%
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	27 489,94	Średnio 8,5 dni na oddziale intensywnej terapii	22,60%	0,00%
Biegunka	3 353,00	AW 186/2017 [19]	0,90%	5,36%
Zmęczenie	245,76	AWA OT.4351.30.2017 [56]	6,10%	0,00%
Neutropenia z gorączką	2 503,47	AE 131/2017 [52]	16,50%	0,00%
Hypokalemia	271,00	AWA OT.4351.30.2017 [56]	8,70%	0,00%
Hipofosfatemia	2 832,80	AE 131/2017 [52]	13,00%	0,00%
Niedociśnienie	0,00	Parametr kliniczny	8,70%	0,00%
Infekcja	1 924,00	AE 198/2014 [18]	0,00%	12,65%
Neutropenia	3 470,91	AWA OT.4351.21.2016 [55]	20,00%	48,58%
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0,00	Parametr kliniczny	33,90%	0,00%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0,00	Parametr kliniczny	27,80%	0,00%
Pyrexia	1 594,00	555F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	5,20%	0,00%
Zapalenie jamy ustnej	1 924,00	(infekcja) AE 198/2014 [18]	0,00%	6,56%
Trombocytopenia	2 858,17	AWA OT.4351.21.2016 [55]	12,20%	20,54%
Wymioty	714,33	(nudności) AE 186/2017 [19]	0,00%	9,88%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0,00	Parametr kliniczny	32,20%	0,00%
Średni koszt leczenia AEs/pacjenta [PLN] [^]			10 192,17	3 392,19

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

** W raporcie uwzględniono tylko zdarzenia pojawiające się z częstością większą, niż 5,00% [8]

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

1.3.9. Compliance

Współczynnik *compliance* jest wartością liczbową odpowiadającą stosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania, np. wartość współczynnika *compliance* na poziomie 100%, odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta wszystkich zalecanych dawek. Z uwagi na rodzaj rozważanego leczenia (terapia genowa i/lub chemioterapia z ewentualnym SCT) i ze względu na miejsce podawania produktów (szpital) założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (tj. *compliance* na poziomie 100%).

1.3.10. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 - zgon

W celu i identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się młody pacjent z DLBCL przeprowadzono wstępne wyszukiwanie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano analizę ekonomiczną dla piksantronu [4] w ramach której wykonano zaakceptowany przez AOTMiT przegląd wartości użyteczności (data wyszukiwania 18-01-2016) w rozważnej populacji docelowej chorych z opornym i/lub nawrotowym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.”, stąd w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnieniu wyników z powyższego przeglądu dla piksantronu [4] w ramach którego zidentyfikowano pracę Soini 2011 [45]:

- 0,805 (SE=0,018) dla stanu EFS oraz 0,618 (SE=0,056) dla stanu PD [4,45].

Z uwagi na brak adekwatnych danych dla populacji pacjentów z DLBCL w zakresie wartości użyteczności w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu allo-/auto-SCT (patrz rozdział 1.3.6.2) zdecydowano się na wykorzystanie spadku użyteczności na poziomie -0,30 przez okres 1 roku, analogicznie jak autorzy modelu [8] bazujący na pracy Guadagnolo 2006 [13]. W przypadku standardowej chemioterapii oraz leczenia tisagenlecleucel zastosowano spadek użyteczności na poziomie -0,15 [13] przez okres odpowiednio 28 dni (średni czas hospitalizacji po podaniu Kymriah) oraz 79 dni (czas trwania schematu indukującego).

Analogicznie, jak autorzy modelu z uwagi na braku adekwatnych danych założono minimalną wartość użyteczności (tj. 0,00 – jak dla stanu zgon) u pacjentów wymagających hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii

(np. z powodu zespołu uwalniania cytokin). Zastosowane podejście w sposób istotny ogranicza wynik zdrowotny po stronie interwencji (podejście wysoce konserwatywne).

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [49] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 PLN [34].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień za kończenia analizy wynosi 147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN).

1.5. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Kymriah[®].

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu Kymriah[®], w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination),

Wyszukiwanie zakończono dnia 18.03.2020 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych

przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnoszonej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwie prace (Lin 2019 [23] oraz Yang 2018 [58]) uwzględniające ocenę ekonomiczną stosowania CAR-T w leczeniu populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). W obu analizach oparto się na wynikach badania SCHOLAR [9] dla terapii ratunkowej, stąd nie było możliwe bezpośrednie porównanie w zakresie uzyskanych efektów zdrowotnych (w niniejszej analizie wykorzystano wyniki badania CORAL).

1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (DSA/PSA)	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			
Koszty dodatkowe związane z pobraniem i przetoczeniem limfocytów	Patrz rozdział 1.3.5.1	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ
Koszty chemioterapii limfodeplecyjnej związane z leczeniem produktem Kymriah®	Patrz rozdział 1.3.5.2	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu o badania kliniczne
Koszty aktualnej opcji terapeutycznej (komparator)	Patrz rozdział 1.3.6	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu o badania CORAL
Koszty monitorowania i diagnostyki w przypadku leczenia schematem ratunkowym	Patrz rozdział 1.3.6.1	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego
Koszty przeszczepu (autoSCT/allosCT)	Patrz rozdział 1.3.6.2	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu dane NFZ (statystyki JGP)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Patrz rozdział 1.3.8	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu dane kliniczne z badania JULIET oraz Corazzelli 2009 [7]
Koszty opieki paliatywnej	Patrz rozdział 1.3.7	Analogicznie, jak autorzy modelu testowano zakres $\pm 25\%$ wartości bazowej	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ
Użyteczności stanów zdrowia			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (DSA/PSA)	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Użyteczności / spadek użyteczności	Patrz rozdział 1.3.10	Wartości użyteczności testowano zgodnie z zakresem 95%CI lub $\pm 25\%$ wartości bazowej	Wartości zaczerpnięte z przeglądu badań dotyczących użyteczności oraz bazujące na zweryfikowanych analizach oceniających rozważany problem zdrowotny – patrz rozdział 1.3.10
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Wiek początkowy [lata]	54,0 (SD=13,1)	Wykorzystano podany zakres zmienności (SD) – patrz rozdział 1.3.1	W wariancie podstawowym w zakresie efektywności klinicznej zaczerpnięto z danych zebranych z poziomu pacjentów z badania JULIET. W ramach analizy wrażliwości przetestowano zarówno wiek wyjściowy oraz średnią powierzchnię ciała chorych. Ponadto w kalkulatorze istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie zmiennych.
Odsetek kobiet	38,3 % (SD=5%)		
Średnia powierzchnia ciała (m ²)*	1,91 (SD=0,3)		
Średnia masa ciała	78,5 kg (SD=20,4)		
Parametry kliniczne			
Przeżycie całkowite (OS) – okres 2-letni dla interwencji	Patrz rozdział 1.3.3.1 HR = 0,42	0,32 oraz 0,55 (wartości z zakresu)	Wykorzystano wartości skrajne
Przeżycie całkowite (OS) – okres 2-letni dla komparatora	Krzywa ważona AIC – Patrz rozdział 1.3.3.1	Testowano każdą z wyznaczonych krzywych parametrycznych osobno	Przeżycie całkowite (ang. overall survival; OS) dla ramienia komparatora oparto na spoolowanych wynikach badania CORAL extension studies 1 (van den Neste 2017 [51]) i extension study 2 (van den Neste 2016 [50]). Parametryczne funkcje przeżycia zastosowano w celu dopasowania do danych OS i do oszacowania przeżycia w modelu CUA w okresie dwuletnim (tj. 24 miesięcy).
Długotrwałe przeżycie pacjentów	SMR = 1,18 Patrz rozdział 1.3.3.2	W ramach analizy wrażliwości rozważono wartości z zakresu wskazanego w pracy Lin 2018 [24] (tj. 1,12 – 3,00).	Zgodnie z wynikami badania Maurer 2014 [30], chorzy którzy przeżyli 2 lata (tj. 24 miesiące) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej z dodatkową korektą standaryzowanym wskaźnikiem umieralności (SMR) na poziomie 1,18 w oparciu o badanie Maurer 2014 [30].
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – dla interwencji	Patrz rozdział 1.3.3.3 HR = 0,84	Arbitralnie badano zakres zmienności $\pm 25\%$	W celu określenia przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event-free survival; EFS) dla ramienia tisagenlecleucelu autorzy modelu wykorzystali dane z badania JULIET do wyznaczenia skumulowanego współczynnika HR pomiędzy OS a PFS [8]. Następnie zgodnie z wynikami badania Maurer 2014 [30], chorzy którzy pozostali przy życiu 2 lata (tj. 24 miesiące) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” (patrz rozdział 1.3.3.2), stąd po 24 miesiącach następuje stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – dla komparatora	Patrz rozdział 1.3.3.3 HR = 0,65	Arbitralnie badano zakres zmienności $\pm 25\%$	W przypadku komparatora z uwagi na brak adekwatnych danych o EFS w CORAL wykorzystano dane z badania Gisselbrecht 2010 [12] na podstawie średniej ramion R-ICE i R-DHAP.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (DSA/PSA)	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0% w ramach prostej analizy wrażliwości (patrz rozdział 1.8.2)	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych oraz z Wytycznymi HTA
Horyzont czasowy	Dożywni – górna granica wieku pacjentów na poziomie 100 lat	Nie dotyczy	W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji długości horyzontu czasowego analizy
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo

1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz ws półczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania Kymriah® vs Terapia ratunkowa przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu CUA.

Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Kymriah® vs Terapia ratunkowa

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica
Perspektywa NFZ			
Koszty całkowite [PLN]			
Koszt przed podaniem interwencji (m.in. chemioterapia i limfodeplecyjna) [PLN]			
Koszty podania leków (hospitalizacja / wizyty ambulatoryjne)			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszty związane z przeszczepem HSCT [PLN]			
Koszty opieki paliatywnej / leczenia w stanie progresji (PD) [PLN]			
Kategoria wyniku zdrowotnego			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	6,85	3,53	3,32
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	5,32	2,44	2,88

1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Terapia ratunkowa – perspektywa NFZ

Parametr	Analiza podstawowa	
	Interwencja	Komparator
Efekt [QALY]	5,32	2,44
Efekt inkrementalny [QALY]	2,88	

Wyniki analizy CUA z perspektywy NFZ wskazują, że terapia z udziałem produktu Kymriah® jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny.

Ponadto zastosowanie tisagenlecleucelu pozwala na uzyskanie 5,32 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie schematem chemioterapii wiąże się z uzyskaniem tylko 2,44 QALY. Zastąpienie dotychczasowych opcji terapeutycznych przez Kymriah® pozwala na uzyskanie dodatkowo aż 2,88 lat życia skorygowanych o jakość.

1.8.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości poszczególnych parametrów. W modelu istnieje możliwość modyfikacji dowolnej zmiennej wykorzystywanej w kalkulacjach i przeprowadzenia szerokiej analizy jednokierunkowej. W niniejszym dokumencie zdecydowano się na przedstawienie najważniejszych wariantów obrazujących zakres zmienności wsłóczynnika ICUR (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Minimalna wartość parametru HR dla OS
- III. Maksymalna wartość parametru HR dla OS
- IV. Minimalny wiek początkowy pacjentów – 22 lata
- V. Maksymalny wiek początkowy pacjentów – 76 lat
- VI. Dyskontowanie kosztów 0% i efektów 0% – zgodnie z wytycznymi AOTMIT

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego. Należy zauważyć, iż wyniki analizy wskazują na stabilność przeprowadzonych oszacowań w modelu CUA.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Wyniki analizy wrażliwości						
I		5,32	96 767	2,44		
II		6,09	96 767	2,44		
III		4,49	96 767	2,44		
IV		7,38	111 563	3,31		
V		2,95	83 483	1,41		
VI		8,08	112 388	3,69		

1.8.3. Parametry probabilistycznej analizy wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

W PSA zastosowano następujące rozkłady dla poszczególnych zmiennych modelu (z uwagi na mnogość parametrów uwzględnionych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości szczegółowy zakres danych wejściowych przedstawiono w kalkulatorze *CUA_Kymriah_PL.xslm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu – patrz arkusz „PSA set-up”):

Tabela 23. Podsumowanie parametrów wykorzystanych w ramach PSA [8]

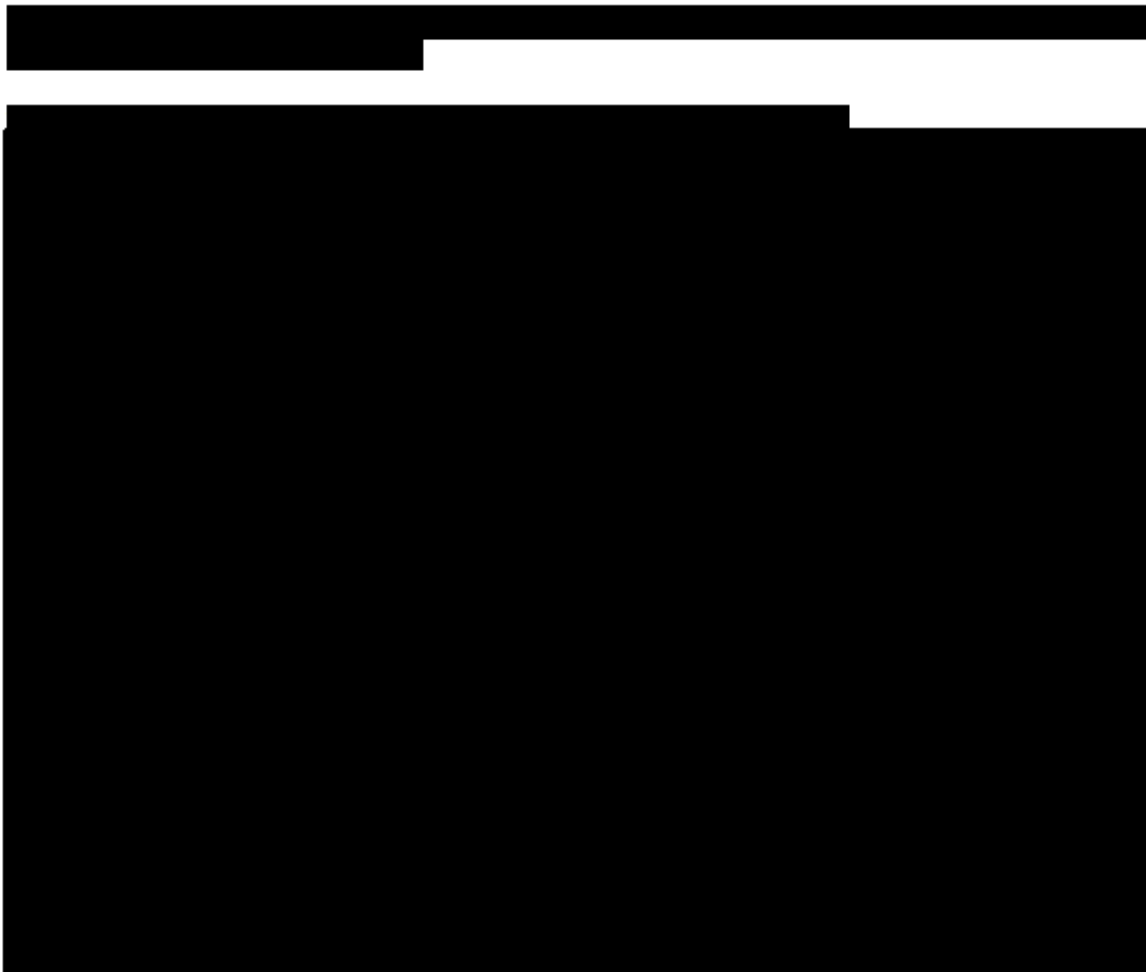
Parametr modelu	Opis
Parametryczne funkcje wykorzystane do określenia OS i EFS	
Przeżycie całkowite (OS)	Dane wejściowe dotyczące skuteczności są modelowane przy użyciu parametrycznych oszacowań krzywych dopasowanych do danych klinicznych dla komparatora z badania CORAL.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	W ramach PSA przyjęte analogicznie jak w analizie podstawowej skumulowane HR dla EFS komparatora i interwencji (patrz rozdział 1.3.3.3)
Wartość użyteczności dla poszczególnych stanów w modelu	
Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń	Użyteczność modelowano za pomocą rozkładów beta z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu i SE oparto na takim samym źródle dla podstawowych danych wejściowych. Zakłada się, że użyteczność stanu zdrowia progresja choroby (PD) nie powinna przekroczyć użyteczności stanu zdrowia EFS.
Progresja choroby	
Wartości spadku użyteczności (disutility)	
Spadek użyteczności związany z prowadzoną terapią	
Dodatkowy spadek wartości użyteczności w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. Cytokine-release syndrome)	Wartość spadku użyteczności używając rozkładu beta z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu przy SE wynoszącym jest $\pm 1/4$ średniej.
Koszty związane z HSCT	
Współczynnik późniejszego SCT dla komparatora	Późniejszy wskaźnik SCT i wartość spadku użyteczności modelowano przy użyciu rozkładu beta z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu i SE oparto

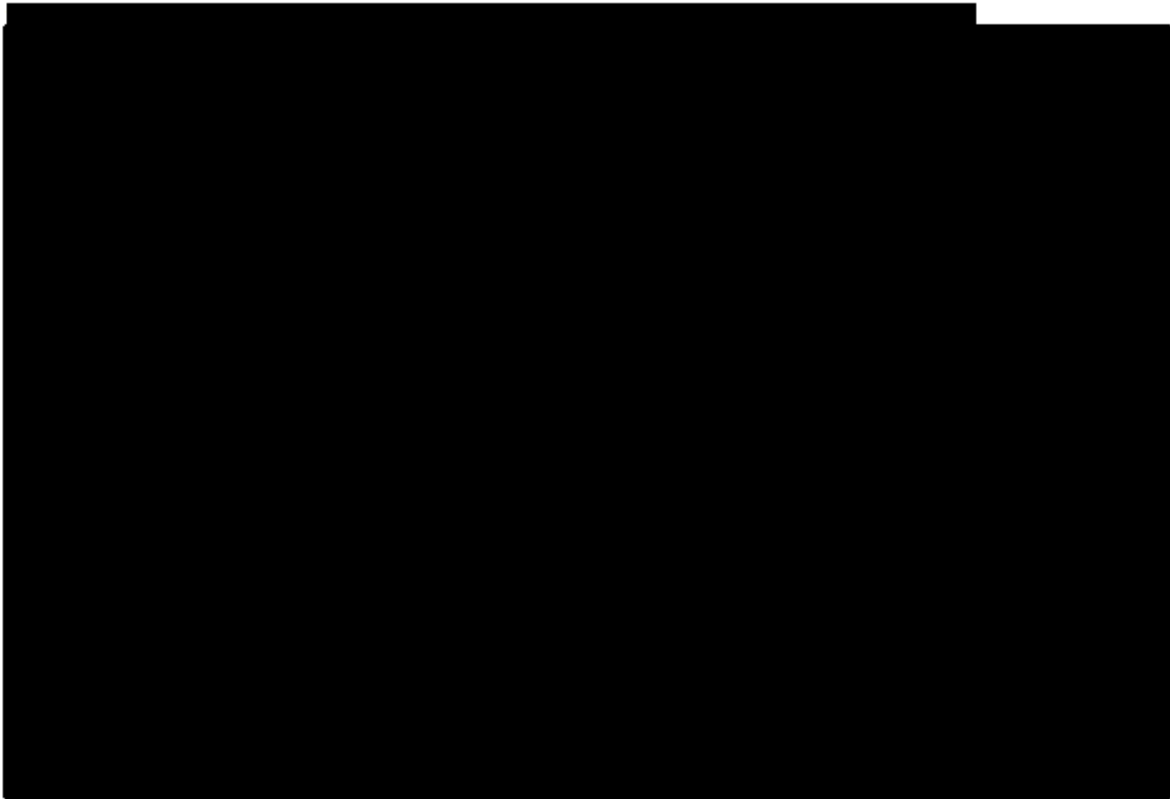
Parametr modelu	Opis
Koszt HSCT	na takim samym źródle dla podstawowych danych wejściowych. Późniejsze koszty SCT modelowano przy użyciu rozkładu gamma z wartością średnią taką jaką określono w przypadku podstawowego modelu. Rozważono SE wynoszące $\pm 1/4$ średniej
Wartość spadku użyteczności związana z zastosowaniem HSCT	
Koszty monitorowania oraz opieki paliatywnej	
Koszt monitorowania dla EFS	Koszty follow-up związane ze stanem zdrowia i kosztami opieki terminalnej modelowano za pomocą rozkładu gamma z średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
Koszt monitorowania dla PD	
Koszt opieki paliatywnej oraz leczenia w stanie PD	
Charakterystyka pacjentów	
Wiek	Wiek, waga i BSA modelowano przy użyciu rozkładów normalnych ze średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. SE uzyskano z danych z badania JULIET w oparciu o wybór użytkownika. Płeć modelowano przy użyciu dystrybucji beta ze średnią wartością określoną w modelu podstawowym SE opartym na tym samym źródle w przypadku podstawowych danych wejściowych.
Waga	
BSA	
Płeć	
Koszt wcześniejszego leczenia	
Koszt leków i ich podania do leczenia mającego na celu zmniejszenie liczby limfocytów	Koszty wcześniejszego leczenia są modelowane za pomocą rozkładu gamma ze średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
Hospitalizacja mająca na celu zmniejszenie liczby limfocytów	
Koszt leczenia	
Koszt leków i ich podania	Koszty leczenia są modelowane za pomocą rozkładu gamma ze średnimi wartościami określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
Koszt hospitalizacji	
Koszt AE	
Koszty leczenia AE	Koszty AE są modelowane za pomocą rozkładów gamma z wartościami średnimi określonymi w modelu podstawowym. Przyjmuje się, że SE wynosi $1/4$ średniej.
SMR (Standaryzowany wskaźnik umieralności) u pacjentów z ALL o długoterminowym wskaźniku przeżycia	
SMR dla chorych, którzy przeżyli 2 lata (tj. 24 miesiące) od momentu włączenia do terapii	SMR jest modelowany za pomocą rozkładu logarytmiczno-normalnego ze średnią wartością określoną w modelu podstawowym. SE otrzymuje się z tej samej literatury, co w przypadku danych wyjściowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Kymriah vs terapia ratunkowa

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
Analiza podstawowa	██████████	2,88
Średnia (PSA)	██████████	2,89
Mediana (PSA)	██████████	2,89





1.9. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem analizy przeżycia PartSA opartej na ekstrapolacji wyników badania klinicznego JULIET dla produktu Kymriah® uwzględnionego w raporcie klinicznym [31]. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływu optymalnej terapii na efekty leczenia. Niżej analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Równocześnie autorzy modelu, jak i osoby dostosowujące model do warunków Polskich w ramach oszacowania kosztów i efektów przyjmowali konserwatywne założenia, które w sposób niekorzystny wpływały na wyniki analizy (tj. ograniczały koszty po stronie komparatora przy równoczesnej minimalizacji efektów i interwencji):

- Podstawowym ograniczeniem jest wyznaczenie przeżycia całkowite (ang. overall survival; OS) dla ramienia komparatora na danych z badania CORAL w którym to odpowiedź na leczenie ORR (ang. overall response rate) oscylowała w zakresie 40%, co stoi w wyraźnej sprzeczności [redacted] [redacted] wskazujących na praktycznie znikomą ORR i przeżycie w rozważanej populacji docelowej chorych z DLBCL kwalifikujących się do programu lekowego Kymriah. Tym samym prawdopodobne jest znaczące przeszacowanie efektu terapeutycznego w ramieniu komparatora.



- Kolejnym ograniczeniem w zakresie inkrementalnych wyników zdrowotnych jest brak uwzględnienia rzeczywistej efektywności komparatora. [REDACTED] efektywność aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych u chorych u których klinicyści chcieliby zastosować Kymriah® jest na bardzo niskim poziomie, co potwierdzają również wyniki dla subpopulacji chorych z badania CORAL z IPI>2 (Międzynarodowy Indeks Progностyczny chłoniaków nieziarniczych): OS po 12 miesiącach tylko 6,4% (vs 41,3% w grupie niskiego ryzyka IPI 0-2). Uwzględnienie w modelu ekonomicznym realnych efektów terapii z użyciem schematu ratunkowych z badania CORAL doprowadziłoby do znaczącej poprawy wyników analizy (tj. współczynnik ICUR w granicach prognozy opłacalności).
- Następnym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w modelu kosztów leczenia w przypadku niepowodzeniu prowadzonej terapii ratunkowej i tym samym braku możliwości przeprowadzenia przeszczepu (wymagane dodatkowe hospitalizacje i próba alternatywnego leczenia kolejnymi cyklami chemioterapii). Zastosowane podejście w sposób istotny minimalizuje koszty po stronie komparatora z uwagi na większe prawdopodobieństwo braku osiągnięcia remisji choroby w przypadku schematów ratunkowych.
- Dodatkowym zagadnieniem jest niewątpliwie prawdopodobne niedoszacowanie efektu zdrowotnego dla interwencji, gdyż zgodnie z badaniem JULIET oraz oszacowaniami autorów modelu w przypadku zastosowanego leczenia Kymriah wskaźnik wartości użyteczności w grupie pacjentów uzyskujących remisję w sposób istotny wzrastał z poziomu 0,83 po 3 miesiącach do 0,89 po 24 miesiącach.
- Równocześnie prawdopodobny poziom jakości życia pacjentów po kilku liniach leczenia chemioterapią wraz z uwzględnieniem przeszczepów auto/alloSCT może być znacznie niższy niż wynikałoby to z przyjętych wartości dla komparatora.

1.10. Dyskusja i wnioski

Wyniki analizy CUA z perspektywy NFZ wskazują, że terapia z udziałem produktu Kymriah® jest **opcją droższą oraz bardziej efektywną** w porównaniu z aktualnie stosowanymi schematami leczenia.

Ponadto zastosowanie tisagenlecleucelu pozwala na uzyskanie 5,32 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie schematem chemioterapii wiąże się z uzyskaniem tylko 2,44 QALY. Zastąpienie dotychczasowych opcji terapeutycznych przez Kymriah® pozwala na uzyskanie dodatkowo aż 2,88 lat życia skorygowanych o jakość.

Wnioski końcowe

Podsumowując wyniki niniejszej analizy, stosowanie nowatorskiej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucel w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego cechuje się znacząco lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego o terapię ratunkową. Analiza wykazała przewagę tisagenlecleucelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie ogółem i całkowita odpowiedź na leczenie. Należy również podkreślić, mimo braku danych porównawczych (brak wyników dla terapii ratunkowej), iż zaobserwowano pozytywny wpływ terapii z tisagenlecleucel na: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto stosowanie Kymriah w analizowanej populacji pacjentów skraca czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zwiększa szansę na wydłużenie czasu trwania remisji oraz pozytywnie wpływa na parametry oceny jakości życia [31].

Zasadne jest zatem stwierdzenie, iż **pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah®**, w postaci udostępnienia tej opcji terapeutycznej w ramach wnioskowanego programu lekowego, przyczyni się do **poprawy efektywności leczenia pacjentów** (w postaci zwiększenia szans na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia życia), stanowiąc także szansę poprawy jakości ich życia, co przyniesie niewątpliwie dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, nawracającym lub opornym na leczenie.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Kymriah®.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("KYMRIAH") OR ("tisagenlecleucel") OR ("Adoptive immunotherapy agent CTL019") OR ("Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells") OR ("Anti-CD19-CAR retroviral vector-transduced autologous T cell") OR ("Anti-CD19-CAR transduced T cell") OR ("CART-19") OR ("CD19CAR-CD3zeta-4-1BB-expressing allogeneic T lymphocytes") OR ("Chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19") OR ("CTL019") OR ("CTL019 CAR T cell") OR ("CTL019 CAR T cell therapy agent") OR ("Cytotoxic T cell CTL019") OR ("Cytotoxic T cell Tisagenlecleucel-T") OR ("Kymriah") OR ("Tisagenlecleucel-T")	14 859
2.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "microsimulation" OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	969 611
3.	#1 AND #2	44

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("KYMRIAH") OR ("tisagenlecleucel") OR ("Adoptive immunotherapy agent CTL019") OR ("Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells") OR ("Anti-CD19-CAR retroviral vector-transduced autologous T cell") OR ("Anti-CD19-CAR transduced T cell") OR ("CART-19") OR ("CD19CAR-CD3zeta-4-1BB-expressing allogeneic T lymphocytes") OR ("Chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19") OR ("CTL019") OR ("CTL019 CAR T cell") OR ("CTL019 CAR T cell therapy agent") OR ("Cytotoxic T cell CTL019") OR ("Cytotoxic T cell Tisagenlecleucel-T") OR ("Kymriah") OR ("Tisagenlecleucel-T")	22
2.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "microsimulation" OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	45 304
3.	#1 AND #2	3

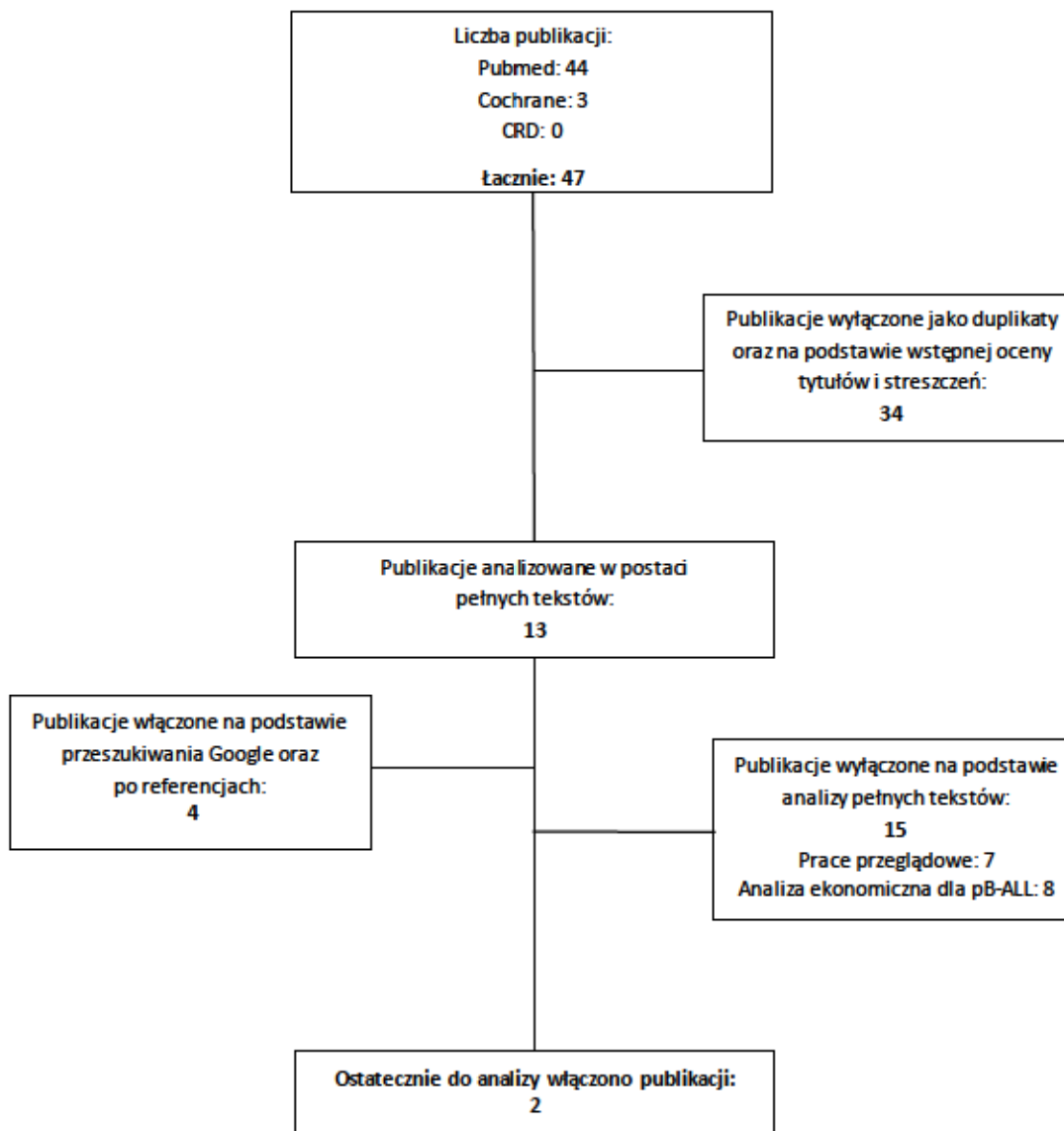
Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("KYMRIAH") OR ("tisagenlecleucel") OR ("Adoptive immunotherapy agent CTL019") OR ("Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells") OR ("Anti-CD19-CAR retroviral vector-transduced autologous T cell") OR ("Anti-CD19-CAR transduced T cell") OR ("CART-19") OR ("CD19CAR-CD3zeta-4-1BB-expressing allogeneic T lymphocytes") OR ("Chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19") OR ("CTL019") OR ("CTL019 CAR T cell") OR ("CTL019 CAR T cell therapy agent") OR ("Cytotoxic T cell CTL019") OR ("Cytotoxic T cell Tisagenlecleucel-T") OR ("Kymriah") OR ("Tisagenlecleucel-T")	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 28. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja <i>Lin</i> 2019 [23]	
Interwencje	Terapia CAR T-komórkowa vs axicabtagene ciloleucel vs chemioterapia ratunkowa
Populacja	Dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3,0% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	USD
Perspektywa	Płatnik publiczny
Składowe kosztów	Leki, podanie leków, zdarzenia niepożądane, koszt HSCT i opieka kontrolna
Wyniki i wnioski	ICER Tisagenlecleucel vs chemioterapia ratunkowa: \$168 000 - \$337 000 (QALYs: 3,92 – 2,82 vs 1,78)
Publikacja Yang 2018 (abstrakt) [58]	
Interwencje	Terapia CAR T-komórkowa vs chemioterapia ratunkowa
Populacja	Dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	20-letni
Dyskontowanie	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Kanada
Waluta	CAD
Perspektywa	Społeczna
Składowe kosztów	Leki, podanie leków, zdarzenia niepożądane, koszt HSCT i opieka kontrolna
Wyniki i wnioski	ICER Tisagenlecleucel vs chemioterapia ratunkowa: \$103 112 (Inkrementalne QALYs: 2,98)

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem, 052/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/052/AW/052_AW_OT_4352_1_Trisenox_APL_CUA_2017.06.08.pdf [dostęp: 09.08.2018]
3. Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/201; Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I; Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AE.pdf
4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 149/2016; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AW/149_AW_OT_4351_25_PIXUVRI_piksantron_AE_2016.08.12.pdf
5. BIP AOTMIt; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php>
6. Charakterystyka produktu Kymriah; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf
7. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009;64(5):907-916.
8. Cost-Effectiveness Analyses of CTL019 for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in the United Kingdom; Version: 12/11/2018 JULIET trial data cut: May, 2018, model dostarczony przez firmę (data on file)
9. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study, *Blood*, 19 OCTOBER 2017 x Vol. 130, Nr 16: 1800-1808 (SCHOLAR-1)
10. Dane udostępnione przez wnioskodawcę (data on file)
11. Eksperci: przed nami kolejny przełom w leczeniu chorób nowotworowych; *Nauka w Polsce, FUNDACJA PAP*; <http://scienceinpoland.pap.pl/aktualnosci/news%2C32099%2Ceksperci-przed-nami-kolejny-przełom-w-leczeniu-chorob-nowotworowych.html>
12. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184-4190.
13. Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4116-4122.
14. GUS, Trwanie życia 2018 r.; <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-2.13.html>
15. Hao Y., Eldjerou L.K., Yang H., et al., Cost-Effectiveness Analysis of CTL019 for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, *Blood* 2017 130:609
16. Hettle R., Corbett M., Hinde S., et al., The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal, *Health Technology Assessment, National Institute for Health Research, VOLUME 21 ISSUE 7 FEBRUARY 2017, ISSN 1366-5278*.
17. ICER, Institute for Clinical and Economic Review, Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value, 2017.
18. Instytut Arcana, Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – analiza ekonomiczna-uzupełnienie, 198/2014, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_CEA_2014.09.26.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
19. Instytut Arcana, Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, Analiza ekonomiczna, 186/2017,

- http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
20. Jackson C, Thompson S, Sharples L. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 2009;172(2):383-404.
 21. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. ; <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html>
 22. Komunikaty DGL NFZ; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali>
 23. Lin et al., Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma; *J Clin Oncol* 37:2105-2119
 24. Lin JK et al., Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0642 *Journal of Clinical Oncology* - published online before print September 13, 2018.
 25. Lis J, Kawalec P, Glasek M. Economic evaluation of acute lymphoblastic leukaemia treatment with clofarabine (Evoltra®) combined with chemotherapy for children and adolescents in Poland. *JHPOR* 2012;2:20-33.
 26. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatric blood & cancer.* 2007;48(4):460-467.
 27. MAHTA, Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych z szpiczakiem mnogim (plazmocytozym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, 20/2018, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf) [data dostępu: 16.08.2018]
 28. Materiały otrzymane od firmy Novartis – data on file.
 29. Maurer MJ et al., Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials; *Annals of Oncology* 29: 1822–1827, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy203
 30. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32:1066-73.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
33. NICE; Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/history>
 34. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017, <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20190001040/O/M20191040.pdf>
 35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
 36. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://aotm.gov.pl/nowastrona/obwieszczenie-w-sprawie-taryf-swiadczen-gwarantowanych-w-rodzaju-w-rodzaju-opieka-paliatywna-i-hospicyjna/>
 37. Projekt programu lekowego *Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)* – materiał dostarczony przez wnioskodawcę
 38. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016 AOTMIT
 39. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med.* 2002;21(15):2175-2197.
 40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

41. Schlenk RF, Döhner H, Döhner K, et al. Event-Free Survival Is a Surrogate for Overall Survival in Patients Treated for Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2015;126(23):3744-3744.
42. Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Sustained disease control for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: an update analysis of JULIET, a global, pivotal, phase 2 trial of tisagenlecleucel, ASH 2018, poster 1684.
43. Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, *NEJM* 2018, doi:10.1056/NEJMoa1804980.
44. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-947.
45. Soini E.J., Martikainen J.A., Nousiainen T., Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up, *Annals of Oncology* 22: 1189-1197, 2011
46. Statystyka JGP, NFZ, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>
47. Study Report: Efficacy of Tisagenlecleucel versus Historical Controls for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - Indirect Treatment Comparisons;
48. Summary of opinion (initial authorisation) EMA/CHMP/289459/2018; Kymriah (tisagenlecleucel); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
49. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczeni a żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
50. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al., Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 51-57 (CORAL-extension study 2).
51. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al., Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study, *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 216-221 (CORAL-extension study 1).
52. WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, Analiza ekonomiczna, 131/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AW/CUA_Venclyxto_post%20BCRi_v1.2_20171116.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
53. Whittington MD. Et al., Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia; *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2530
54. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.14.2016, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AWA/104_AWA_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
55. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.21.2016, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_2016.07.22.pdf [data dostępu: 16.08.2018]
56. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.30.2017
57. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017 [Available from <http://www.nicedsu.org.uk>]
58. Yang C, Qi J, Zhang K, El Ouagari, Cost-Effectiveness Of Tisagenlecleucel For Adults With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Canadian Societal Perspective; *Value In Health* 21 (2018) S44
59. Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z póź. zm.)
60. Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z póź. zm.)

61. Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
62. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
63. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 28 luty 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
64. Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Terapia ratunkowa –perspektywa NFZ.....	7
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów.....	16
.....	22
.....	22
Tabela 5. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego.....	23
Tabela 6. Oszacowanie kosztu leukoferezy [61,38]	28
Tabela 7. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem tisagenlecleucelu (hospitalizacja rozpoczyna się chemioterapią limfodeplecyjną) w ramach programu lekowego [59]	29
Tabela 8. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [35] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia limfodeplecyjna	29
Tabela 9. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią limfodeplecyjną	29
.....	31
.....	31
.....	32
Tabela 13. Wyznaczenie minimalnego kosztu NFZ za 1 miligram substancji czynnej w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [35] oraz dostępne dane DGL NFZ w okresie styczeń-marzec 2019 roku [22] – chemioterapia ratunkowa	33
Tabela 14. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią ratunkową / cykl	34
Tabela 15. Koszty monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym i pozostających w stanie remisji.....	34
Tabela 16. Koszty przeszczepu autoSCT i alloSCT	35
Tabela 17. Koszt leczenia paliatywnego.....	35
Tabela 18. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	36
Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	39
Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Kymriah® vs Terapia ratunkowa	41
Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Kymriah® vs Terapia ratunkowa –perspektywa NFZ.....	42
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej –perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	42
Tabela 23. Podsumowanie parametrów wykorzystanych w ramach PSA [8]	43
Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Kymriah vs terapia ratunkowa	44
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.).....	49
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.).....	49
Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 18.03.2020 r.).....	49
Tabela 28. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	50

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Struktura drzewa decyzyjnego w modelu ekonomicznym	13
Wykres 2. Struktura modelu zastosowanego w analizie	13
.....	21
.....	21
.....	25
.....	25
.....	27
.....	30
.....	45
.....	46
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne.....	50