

Wersja 2.0



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



Analiza została opracowana w oparciu o dostarczoną przez Zamawiającego analizę ekonomiczną *Axicabtagene ciloleucel in DLBCL, PMBCL and TFL* opracowaną na zlecenie firmy Gilead.

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 9 października 2020 roku

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

1. WPROWADZENIE.....	12
1.1. Cel.....	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	13
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna.....	15
2.2. Struktura modelu	16
2.3. Populacja docelowa	17
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.7. Efekty zdrowotne.....	18
2.8. Koszty.....	18
2.9. Dyskontowanie.....	19
2.10. Korekta połowy cyklu	20
2.11. Próg opłacalności.....	20
2.11.1. Zasady ustalania progu opłacalności na świecie	20
2.11.2. Zasady oceny leków sierocych na świecie.....	24
2.12. Analiza wrażliwości	26
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka populacji.....	29
3.2. Efektywność interwencji	29
3.2.1. Efektywność AXI-CEL.....	30
3.2.2. Efektywność SoC.....	34
3.2.3. Efektywność TIS	37
3.2.4. Podsumowanie.....	39
3.3. Bezpieczeństwo	39
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	41
3.4.1. Dane z badania ZUMA-1.....	42
3.4.2. Normy populacyjne	43
3.4.3. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	44
3.4.4. Dane z przeglądu literatury	45
3.5. Koszty.....	46

3.5.1.	Koszty terapii AXI-CEL.....	46
3.5.2.	Koszty terapii standardowej.....	58
3.5.3.	Koszty terapii TIS.....	64
3.5.4.	Koszty związane z allo-SCT i auto-SCT.....	68
3.6.	Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Yescarta®.....	70
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	76
4.1.	Założenia.....	76
4.2.	Opcje modelu.....	77
5.	WYNIKI.....	79
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	79
5.2.	Wyniki ekonomiczne.....	79
5.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	79
5.2.2.	Wyniki przy braku uwzględnienia RSS.....	80
5.3.	Analiza PSA.....	81
5.3.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	81
5.3.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	87
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	93
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	93
6.2.	Wyniki.....	94
6.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	94
6.2.2.	Wyniki przy braku uwzględnienia RSS.....	98
7.	WALIDACJA.....	103
7.1.	Walidacja wewnętrzna.....	103
7.2.	Walidacja konwergencji.....	103
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	108
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	110
9.	OGRANICZENIA.....	113
10.	DYSKUSJA.....	115
11.	BIBLIOGRAFIA.....	119
ANEKS A.	PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	126
A.1.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	132
A.2.	Przegląd użyteczności.....	137

Indeks skrótów

ACM	Śmiertelność z dowolnej przyczyny (<i>All-cause Mortality</i>)
allo-SCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Stem Cell Transplantation</i>)
auto-SCT	Autogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autogenic Stem Cell Transplantation</i>)
AXI-CEL	Aksykabtagen cyloleucel (<i>Axicabtagene Ciloleucel</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź (<i>Complete Response</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HGBCL	Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (<i>High Grade B-cell Lymphoma</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HSCT	Przeszczep komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MCM	Model mieszanych krzywych (<i>Mixture Cure Model</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina (<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PMBCL	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (<i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i>)
PL	Program Lekowy
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (<i>Partial Response</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
SCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Stem Cell Transplantation</i>)

- SD** Choroba stabilna
(*Stable disease*)
- SoC** Terapia standardowa
(*Standard of Care*)
- TIS** Tisagenlecleucel
- TFL** Transformowany chłoniak grudkowy (DLBCL powstały w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego)
(*Transformed Follicular Lymphoma*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organisation*)
- WLR** Wykaz leków refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Yescarta® (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *Diffuse Large B-cell Lymphoma*), chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *High Grade B-cell Lymphoma*), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *Transformed Follicular Lymphoma*) lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL, ang. *Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma*), którzy:

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

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową przyjęto zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia produktem Yescarta® określonymi w ramach proponowanego projektu programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”.

Terapię produktem Yescarta® porównano z terapią standardową (SoC, ang. *standard of care*) o charakterze ratunkowym, obejmującą chemioterapię oraz z terapią produktem Kymriah (tisagenlecleucel, TIS), aktualnie nier refundowanym w Polsce, dla którego prowadzona jest obecnie przez AOTMiT ocena wniosku o objęcie refundacją w rozważanym wskazaniu w ramach PL. Na potrzeby obliczeń dla porównania AXI-CEL z TIS przyjęto, że produkt Kymriah będzie stosowany w ramach proponowanego PL, analogicznie do zasad przyjętych dla produktu Yescarta®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Modelowanie przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*) u pacjentów poddawanych terapii AXI-CEL przeprowadzono w ramach 3-stanowego modelu *Mixture Cure*, który uwzględnia uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie (wyleczenie). Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) w ramieniu AXI-CEL oraz OS w ramieniu SoC przeprowadzono w oparciu o 3-stanowy model typu *partitioned survival*. Dane dotyczące skuteczności terapii AXI-CEL w zakresie PFS i OS zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania ZUMA-1 dla okresu obserwacji równego odpowiednio 2 i 3 lata. Skuteczność leczenia w ramieniu SoC wyznaczono w oparciu o wyniki badania SCHOLAR-1, w którym nie zbierano danych dotyczących PFS. W związku z tym konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń w tym zakresie. W ramieniu TIS modelowanie OS przeprowadzono poprzez zastosowanie współczynnika hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR) względem OS dla porównania AXI-CEL vs TIS do

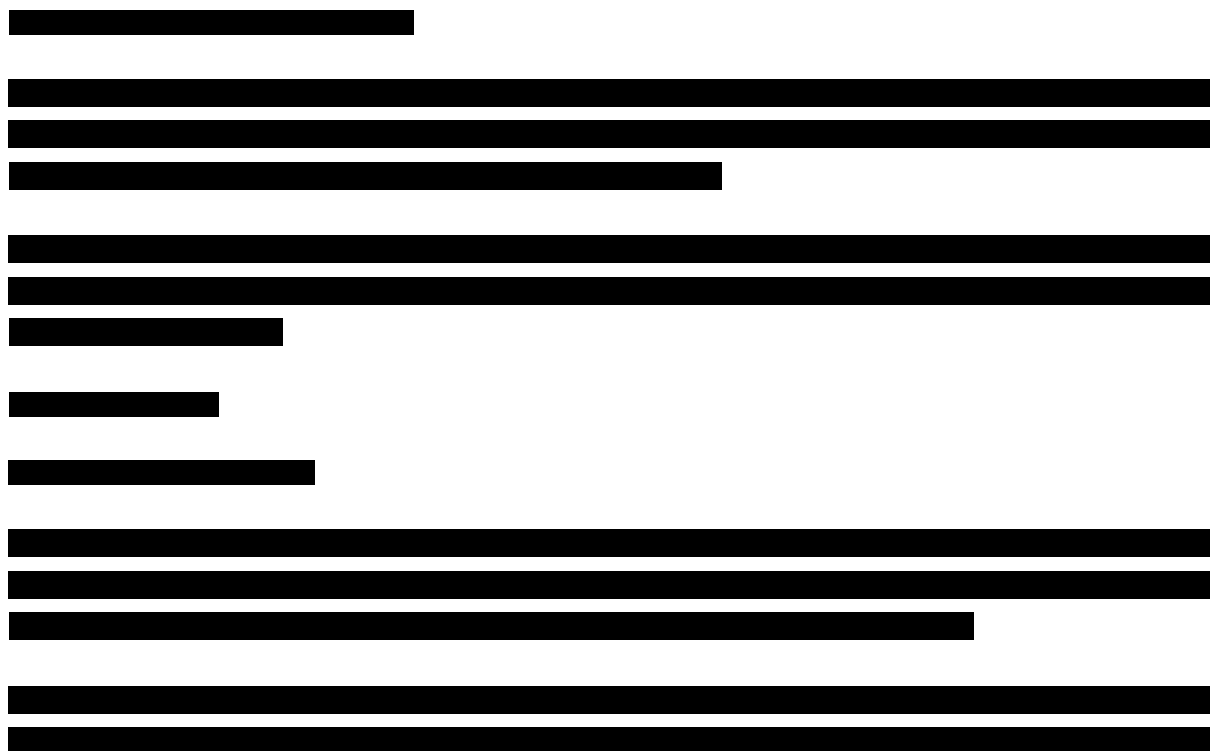
krzywej OS przyjętej dla ramienia AXI-CEL, zaś modelowanie PFS zakładając, że relacja PFS do OS dla TIS jest w każdym punkcie czasowym identyczna jak w przypadku AXI-CEL.

Użyteczności stanów zdrowia nie związanych z trwałą remisją określono w oparciu o wyniki badania ZUMA-1, w którym jakość życia mierzona była z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Użyteczność dla pacjentów w stanie trwałej remisji przyjęto na poziomie użyteczności w populacji ogólnej (z dopasowaniem wieku). Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia.

Uwzględniono koszty terapii AXI-CEL (koszty kwalifikacji do PL, koszty produktu Yescarta®, koszty pobrania limfocytów T, koszty infuzji produktu Yescarta®, w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania pacjenta po infuzji, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty allo-SCT przeprowadzanego w następstwie terapii AXI-CEL), a także koszty terapii SoC (koszty terapii, ich podania, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby, allo-SCT) oraz koszty terapii TIS (koszty kwalifikacji do PL, koszty produktu Kymriah, koszty pobrania limfocytów T, koszty infuzji produktu Kymriah, w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania pacjenta po infuzji, koszty leczenia po progresji choroby, koszty allo-SCT i auto-SCT).

Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY) oraz ceny progowe dla AXI-CEL względem tych współczynników. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Wyniki analizy przedstawiono przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i bez uwzględnienia tego instrumentu. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Yescarta® (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

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

którzy:

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

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy:

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

Interwencja

Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) stosowany w ramach proponowanego programu lekowego.

Komparatory

- leczenie o charakterze ratunkowym: terapia standardowa (SoC, ang. *Standard of Care*),
- tisagenlecleucel (TIS).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*),
- lata życia (LY, ang. *Life Years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER, ang. *Cost-Effectiveness Ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika CUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika CER.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [2], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W porównaniu pośrednim bez dostosowania obserwowano zdecydowanie lepsze wskaźniki skuteczności AXI-CEL niż SoC, której skuteczność była bardzo niska, a rokowanie pacjentów niekorzystne. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był prawie 3-krotnie wyższy w grupie leczonej AXI-CEL w porównaniu z grupą SoC, co przekładało się na zdecydowaną różnicę w przeżyciu całkowitym, którego mediana dla AXI-CEL wyniosła 25,8 miesięcy, a dla SoC - 6,3 mies. (po standaryzacji uwzględniającej wyjściową charakterystykę pacjentów w badaniach mediana dla SoC wyniosła zaledwie 4,1 miesiąca). [2]

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z terapią TIS w grupie stosującej AXI-CEL stwierdzono wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 68%–74% vs 50%–54% oraz od 47%–54% vs 40%–43%). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI CEL w najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 39,1 miesiąca wyniosła 25,8 miesięcy, podczas gdy przy krótszej medianie okresu obserwacji w grupie TIS, tj. 19,3 miesiąca, uzyskano medianę przeżycia całkowitego, wynoszącą 11,1 miesięcy, a w najdłuższej medianie okresu obserwacji równej 49 mies. mediana przeżycia wyniosła 22,2 miesiące. Ponadto mediana czasu wolnego od progresji była 2-krotnie dłuższa w grupie AXI-CEL

w porównaniu z TIS. Wnioski płynące z porównania pośredniego bez dostosowania zostały potwierdzone w porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą MAIC. [2]

Kierując się wykazaną przewagą oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3], ocenę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz dodatkowo analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych bezpośrednio porównujących AXI-CEL względem uwzględnionych komparatorów. Biorąc pod uwagę fakt, że dla porównania tych interwencji formalnie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [4], w celu spełnienia zapisów rozporządzenia dot. minimalnych wymagań w analizie wyznaczono współczynniki CUR i CER oraz ceny progowe, przy których współczynniki te są jednakowe dla porównanych interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że w świetle przytoczonego artykułu brak badań randomizowanych dla rozważanego porównania oznacza, że interwencja oceniana nie jest lepsza od standardu postępowania, a tym samym nie powinna być on niego droższa. Taka interpretacja prowadziłaby jednak do znaczącego ograniczenia dostępności do leczenia innowacyjnymi produktami leczniczymi, a także stałaby w sprzeczności z procedurą rejestracji leku przez EMA oraz dotychczasową praktyką Ministerstwa Zdrowia i bieżącymi działaniami Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej w odniesieniu do leków innowacyjnych, nowoczesnych i stosowanych w chorobach rzadkich lub nowotworowych. W świetle powyższych spostrzeżeń wyznaczone w analizie wartości cen progowych wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy zostały przedstawione jedynie w celach formalnych i nie mogą być interpretowane jako klinicznie uzasadnione poziomy ceny progowych.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności przy zyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, dostosowany do polskich warunków w zakresie wybranych parametrów klinicznych, użyteczności stanów zdrowia, parametrów kosztowych oraz parametrów technicznych, takich jak próg opłacalności i stopy dyskontowe. W modelu dodano ponadto kalkulację cen progowych zgodnie z polskimi wymogami opracowywania analiz HTA. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) będący podstawą do wnioskowania o opłacalności kosztowej analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K – dla ramienia komparatora.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.11).

W ramach opracowanej analizy kosztów-efektywności dla ocenianego porównania wyznaczono wartość współczynnika ICER/LY i cenę progową opakowania preparatu Yescarta® względem tego współczynnika. Parametry te zostały zdefiniowane analogicznie do ww. współczynnika ICUR i ceny progowej względem tego współczynnika, przy czym wyniki w zakresie QALY zostały w nich zastąpione przez odpowiednie wyniki w zakresie LY.

Dodatkowo, ze względu na brak badań randomizowanych umożliwiających porównanie AXI-CEL z komparatorami w analizie klinicznej, oszacowano współczynniki CUR/CER (QALY/LY) oraz ceny progowe AXI-CEL, dla których współczynniki CUR/CER dla AXI-CEL i komparatorów są równe.

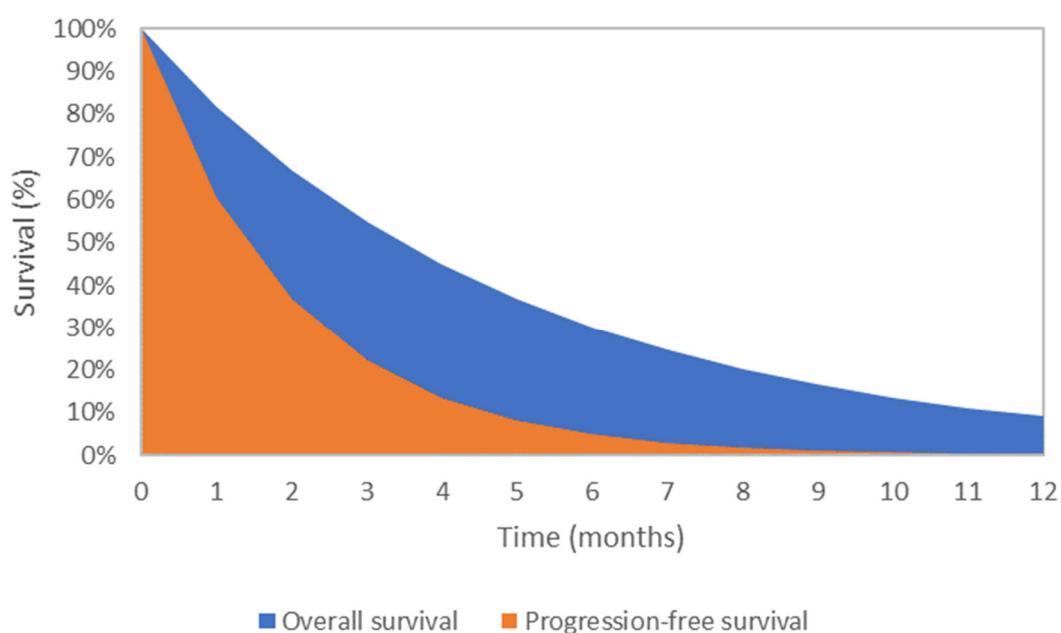
2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą AXI-CEL i SoC oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym [6], który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. W celu przeprowadzenia porównania AXI-CEL z TIS, nieuwzględnionym w dostarczonej przez Zamawiającego analizie ekonomicznej, dostosowany model uzupełniono dodatkowo o odpowiednie dane i obliczenia dla ramienia TIS.

Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanowego modelu, który opracowano przy zastosowaniu techniki *Partitioned Survival* (PS).

W modelu PS wyszczególniono trzy stany zdrowia: „Przed progresją”, „Po progresji” i „Zgon”. W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „Przed progresją”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie zdrowia lub przejść do stanu „Po progresji” bądź „Zgon”. Liczbę pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*).

Rysunek 1.
Struktura 3-stanowego modelu *Partitioned Survival*



Poszczególnym stanom zdrowia przypisano koszty i użyteczności w kolejnych cyklach modelu. Pacjentom w stanie wolnym od progresji po 2 latach od rozpoczęcia leczenia porównanymi interwencjami przypisano w modelu użyteczności odpowiadające populacji ogólnej (zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 3.4).

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy:

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

Definicję populacji docelowej określono zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia produktem Yescarta® określonymi w ramach proponowanego projektu programu lekowego (PL) „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” [7].

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (produkt leczniczy Yescarta®, aksykabtagen cyloleucel) stosowanej w ramach PL z terapią standardową o charakterze ratunkowym, obejmującą chemioterapię (SoC, ang. *Standard of Care*; w pliku obliczeniowym analizy SoC przez autorów pliku zostało oznaczone jako BSC, ang. *Best Standard Care*) oraz z terapią tisagenlecleucelem (produkt leczniczy Kymriah, TIS). Terapia TIS nie jest obecnie finansowana w rozważanym wskazaniu w Polsce. Na potrzeby obliczeń dla porównania AXI-CEL z TIS przyjęto, że produkt Kymriah będzie stosowany w ramach proponowanego PL, analogicznie do zasad przyjętych dla produktu Yescarta®.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [8], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej stosowane jest leczenie AXI-CEL, TIS lub leczenie standardowe (rozdz. 2.4). Ze względu na zakładany sposób finansowania AXI-CEL i TIS (program lekowy) oraz aktualny sposób finansowania chemioterapii (katalog chemioterapii, leczenie

szpitalne [9]) w przypadku stosowania tych terapii nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. W związku z tym wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame wynikom uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 44-letnim horyzoncie czasowym, utożsamianym z horyzontem dożywotnym (średni wiek pacjentów w populacji docelowej wynosi 56 lat, por. rozdz. 3.1). W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] przetestowano krótszy horyzont czasowy, wynoszący 10 lat (scenariusz H).

2.7. Efekty zdrowotne

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL oraz użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badania randomizowanego ZUMA-1. Skuteczność terapii SoC ustalono na podstawie wyników badania SCHOLAR-1. Dane odnośnie do skuteczności terapii TIS zaczerpnięto z badania Oluwole 2020, a dotyczące bezpieczeństwa terapii TIS – z badania JULIET.

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Efektywność interwencji	ZUMA-1, SCHOLAR-1, Oluwole 2020
Zdarzenia niepożądane	ZUMA-1, JULIET
Użyteczności	ZUMA-1

Szczegółowy opis uwzględnionych danych zamieszczono w rozdziałach 3.2 – 3.4.

2.8. Koszty

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Koszty związane z leczeniem produktem Yescarta®	Koszt produktu Yescarta® Dane Zamawiającego
	Koszt kwalifikacji Zarządzenie Nr 167/2019/DZOS (świadczenia kontraktowane odrębnie) [10], Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ (AOS) [11], 25/2020/DSOZ (AOS) [12], informator o umowach [13]

Kategoria	Źródło danych	
Koszt pobrania limfocytów T	Raport AOTMiT 2017 [14]	
Koszt infuzji AXI-CEL^{b)}	Statystyka JGP [15], Obwieszczenie MZ [16], serwis IkarPro [16], Zarządzenie Nr 206/2020/DGL (chemioterapia) [17], przetargi	
Koszt monitorowania po infuzji AXI-CEL	Zarządzenie Nr 167/2019/DZOS (świadczenia kontraktowane odrębnie) [10], [10], Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ (AOS) [11], 25/2020/DSOZ (AOS) [12], informator o umowach [13]	
Koszty leczenia po progresji	Obwieszczenie MZ [16], serwis IkarPro [16], przetargi, Zarządzenie Nr 206/2020/DGL (chemioterapia) [17],	
Koszty związane z terapią SoC	Koszty terapii	Obwieszczenie MZ [16], serwis IkarPro [16], przetargi
	Koszty podania	Zarządzenie Nr 206/2020/DGL (chemioterapia) [17]
	Koszty monitorowania	Zarządzenie Nr 206/2020/DGL (chemioterapia) [17]
	Koszty leczenia po progresji	Obwieszczenie MZ [16], serwis IkarPro [16], przetargi, Zarządzenie Nr 206/2020/DGL (chemioterapia) [17]
Koszty związane z leczeniem produktem Kymriah	Koszt produktu Kymriah	Założenie
	Koszt kwalifikacji	Zarządzenie Nr 167/2019/DZOS (świadczenia kontraktowane odrębnie) [10], informator o umowach [13]
	Koszt pobrania limfocytów T^{a)}	Raport AOTMiT 2017 [14], Zarządzenie Nr 167/2019/DZOS (świadczenia kontraktowane odrębnie) [10], informator o umowach [13]
	Koszt infuzji TIS^{a)}	Statystyka JGP [15], Obwieszczenie MZ [16], serwis IkarPro [16], przetargi, Zarządzenie Nr 206/2020/DGL (chemioterapia) [17]
	Koszt monitorowania po infuzji TIS	Zarządzenie Nr 167/2019/DZOS (świadczenia kontraktowane odrębnie) [10], Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ (AOS) [11], 25/2020/DSOZ (AOS) [12], informator o umowach [13]
Koszty SCT	Koszty leczenia po progresji	Obwieszczenie MZ [16], serwis IkarPro [16], przetargi, Zarządzenie Nr 206/2020/DGL (chemioterapia) [17]
	Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy	Zarządzenie Nr 14/2021/DSOZ (świadczenia wyskospecjalistyczne) [18]
	Koszty przeszczepienia allogenicznego	Statystyka JGP [15]
	Koszty monitorowania po procedurze allo-SCT	Zarządzenie Nr 167/2019/DZOS (świadczenia kontraktowane odrębnie) [10], [10], Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ (AOS) [11], 25/2020/DSOZ (AOS) [12], informator o umowach [13]
	Koszty przeszczepienia autologicznego	Statystyka JGP [15]

a) uwzględnia koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz D).

2.10. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, w związku z czym uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114. poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98. poz. 817).

Wysokość progu opłacalności w Polsce obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł [19].

2.11.1. Zasady ustalania progu opłacalności na świecie

Najczęściej jednym z kryteriów branych pod uwagę podczas wydawania decyzji refundacyjnej jest wartość współczynnika ICUR, a w celu oceny opłacalności poszczególnych interwencji definiowany jest próg opłacalności dla tego współczynnika.

Dane literaturowe [20] wskazują, że wysokość progu opłacalności może zostać ustalona w jeden z trzech sposobów:

1. na podstawie wcześniejszych decyzji refundacyjnych,
2. tak, by zoptymalizować wielkość budżetu w opiece zdrowotnej (w oparciu o popyt),

3. tak, by optymalnie wykorzystać dostępny, ograniczony budżet na ochronę zdrowia (w oparciu o podaż).

W pierwszym przypadku ustalenie wysokości progu opłacalności opiera się na retrospektywnej analizie obecnej praktyki. Przykładem jest obowiązujący w przeszłości próg 50 000 USD w USA, ustalony prawdopodobnie na podstawie analizy kosztów-efektywności dla dializ stosowanych w przewlekłej niewydolności nerek. Stosowanie tak wyznaczonego progu może być wygodne, jednak ze względu na liczne czynniki nieuwzięte przy jego wyznaczaniu, może on być zbyt wysoki lub zbyt niski, nie odzwierciedlając właściwie ani skłonności społeczeństwa do ponoszenia kosztów (WTP, ang. *willingness to pay*) w opiece zdrowotnej ani kosztu utraconych korzyści (ang. *opportunity cost*) w przypadku zastosowania danej technologii.

W drugiej z wymienionych metod uwzględniana jest skłonność społeczeństwa do ponoszenia kosztów (WTP) udoskonalania opieki zdrowotnej. WTP może zostać ustalone:

- na podstawie preferencji uzyskanych dla grupy osób reprezentatywnej dla ogółu społeczeństwa;
- w oparciu o wyniki badań wyceny zdrowia / życia wykorzystywanych w innych dziedzinach (w przypadku podejmowania decyzji dotyczących alokacji środków),
- zakładając, że wysokość produktu krajowego brutto (GDP, ang. *gross domestic product*) na osobę jest jego odzwierciedleniem.

Ostatnie podejście jest przedmiotem krytyki ze względu na domniemane założenie stałej relacji pomiędzy GDP i właściwym poziomem wydatków na opiekę zdrowotną, podczas gdy wspomniana relacja i jej charakter zależne powinny być od aktualnej polityki zdrowotnej. Metoda wyznaczania progu opłacalności na podstawie popytu nie bierze ponadto pod uwagę możliwości finansowych systemu zdrowotnego w zakresie refundacji nowych technologii. W praktyce niemal zawsze wielkość dostępnego budżetu jest ograniczona, a decyzje refundacyjne muszą być podejmowane z uwzględnieniem powyższego.

W trzeciej metodzie brane pod uwagę są koszty utraconych korzyści (ang. *opportunity cost*) w przypadku zastosowania danej technologii. Konceptyjnie metoda ta oparta jest na „tabeli ligowej” kosztów-efektywności, w której interwencje klasyfikowane są w kolejności rosnących współczynników ICER, a decyzje refundacyjne podejmowane są dla kolejnych interwencji, aż do wyczerpania budżetu. Niemniej jednak podejście to niekoniecznie uwzględnia zasadę równego dostępu do opieki zdrowotnej (rozmiar i charakterystykę poszczególnych populacji), aspekty społeczne (zabezpieczenie dostępu do interwencji ratujących życie) oraz aktualną politykę zdrowotną.

W wielu krajach rozwijających się najczęściej stosowanym kryterium pozwalającym na ustalenie czy interwencje są opłacalne jest zalecenie Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące wielokrotności produktu krajowego brutto na mieszkańca (PKB/capita) na rok życia skorygowanego o jakość. Zazwyczaj próg opłacalności stanowi 1-3 krotności PKB/capita. W niektórych państwach nie ma oficjalnie ustalonej wysokości progu.

Tabela 3.
Charakterystyka publikacji dotyczących progu opłacalności kosztowej

Źródło	Kraj	Na jakiej podstawie podejmuje się decyzję	Ogólne założenia dotyczące wyznaczania progu opłacalności	Szczegółowe ustalenia
Skoupá 2014 [21]	Wielka Brytania	ICUR/QALY	-	<ul style="list-style-type: none"> • £20 000-£30 000 • Powyżej £30 000 dla terapii przedłużających życie
	Słowacja	ICUR/QALY	Na podstawie wielokrotności średniego miesięcznego wynagrodzenia	<ul style="list-style-type: none"> • Refundacja: ICUR < 24 x średnie miesięczne wynagrodzenie • Refundacja warunkowa na 2 lata z mechanizmem <i>cap</i>: ICUR < 24 -35 x średnie miesięczne wynagrodzenie • Refundacja tylko w przypadku chorób rzadkich (rozpowszechnienie 1:100000): ICUR > 35 x średnie miesięczne wynagrodzenie
	Węgry	ICUR/QALY	Na podstawie wielokrotności PKB/capita (zgodnie z WHO)	2-3 x PKB/capita
	Holandia	ICUR/QALY	Na podstawie wielokrotności PKB/capita (zgodnie z WHO)	2-3 x PKB/capita
	Francja	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
	Niemcy	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
	Czechy	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
	Rumunia	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
Inotai 2017 [22]	Węgry	ICUR/QALY	Na podstawie wielokrotności PKB/capita (zgodnie z WHO)	2-3 x PKB/capita
Vallejo-Torres 2018 [23]	Hiszpania	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	W literaturze €30 000
Yazdanpanah 2013 [24]	Portugalia	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	W literaturze €30 000
Irina 2008 [25]	Belgia	ICUR/QALY	-	€ 80 000
	Finlandia	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
	Szwecja	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
	Norwegia	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-

Źródło	Kraj	Na jakiej podstawie podejmuje się decyzję	Ogólne założenia dotyczące wyznaczania progu opłacalności	Szczegółowe ustalenia
	Dania	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
				US\$50 000 - US\$ 150 000 (1-3 x PKB/capita)
				American College of Cardiology (ACC) oraz American Heart Association (AHA)
				<ul style="list-style-type: none"> • Wysoka opłacalność: ICUR < US\$50 000 (1 x PKB/capita) • Średnia opłacalność: ICUR US\$50 000 - US\$150 000 (1 -3 x PKB/capita) • Niska opłacalność: ICUR > US\$150 000 (3x PKB/capita)
Dubois 2016 [26]	USA	ICUR/QALY	Na podstawie wielokrotności PKB/capita (zgodnie z WHO)	Premera Blue Cross w stanie Waszyngton <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka opłacalność: ICUR < US\$10,000 lub < US\$50,000 • Opłacalność: ICUR US\$10,000 - < 50,000 lub ICUR US\$50,000 - 150,000 • Opłacalność w pewnym stopniu: ICUR US\$50,000 - 150,000 lub ICUR > US\$150,000 • Brak opłacalności: ICUR > US\$150,000 lub gdy są niewystarczające dowody
			Interwencje będące przedmiotem oceny zostają uszeregowane względem ICUR, a następane ustalany jest próg opłacalności	Komisja ds. usług zdrowotnych stanu Oregon <ul style="list-style-type: none"> • Refundacja: ICUR poniżej założonego progu • Brak refundacji: ICUR powyżej założonego progu
	Irlandia	ICUR/QALY	-	€ 45 000
Thokala 2018 [27]	Nowa Zelandia	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
	Australia	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	W literaturze można spotkać 4 zakresy dla ICUR: AUD \$15,000 - \$45,000; \$45,000 - \$75,000; \$75,000 - \$105,000; \$105,000 - \$200,000
	Kanada	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	W literaturze CAD\$50 000
Moradi 2019 [28]	Iran	ICUR/QALY	Na podstawie wielokrotności PKB/capita (zgodnie z WHO)	1-3 x PKB/capita <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka opłacalność: ICUR < 1 x PKB/capita • Opłacalność: ICUR 1 -3 x PKB/capita Brak opłacalności: ICUR > 3x PKB/capita
Wang 2018 [29]	Australia	ICUR/QALY	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
Lim 2017 [30]	Malezja	-	Brak oficjalnego progu opłacalności	-
Edoka 2020 [31]	Republika Południowej Afryki	ICUR/DALY	Na podstawie wielokrotności PKB/capita (zgodnie z WHO)	1-3 x PKB/capita

2.11.2. Zasady oceny leków sierocych na świecie

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) oraz Parlament Europejski wskazują, że dążenie do równości w dostępie do leczenia jest jednym z zadań, jakie realizować powinien efektywny i sprawiedliwy system opieki zdrowotnej. W szczególności dotyczy to osób z chorobami rzadkimi [32, 33] [34]. Realizacja tego zadania napotyka jednak w praktyce szereg trudności, zarówno ze względów medycznych, jak i ekonomicznych. Niewielka populacja docelowa skutkuje bowiem wysokim kosztem wytworzenia i dystrybucji leku (w przeliczeniu na pacjenta), niedostateczną znajomością mechanizmów choroby, czy trudnościami w przeprowadzeniu badań klinicznych[32].

Wiele krajów na świecie wprowadziło i stosuje zapisy prawne mające na celu wspieranie badań, rozwoju i sprzedaży leków sierocych – jako pierwsze uczyniły to Stany Zjednoczone w 1983 r. [10], następnie Australia w 1990 roku [3] i Japonia w 1993 r. [1,40]. W 2000 r. wdrożono prawodawstwo UE dotyczące polityki ochrony leków sierocych. EMA przyznaje status leku sierocego (ang. *orphan designation*) produktom przeznaczonym do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia choroby:

- zagrażającej życiu, przewlekłej, upośledzającej (lub powodującej postępujący ubytek zdrowia),
- występującej u ≤ 5 na 10 000 osób w UE lub gdy jest mało prawdopodobne by wprowadzanie na rynek produktu leczniczego wygenerowało wystarczający zwrot bilansujący koszty poniesione na wynalezienie leku,
- nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danej choroby, oficjalnie dopuszczona na terytorium UE lub, jeśli taka metoda istnieje, to produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom w danym stanie chorobowym.

Uzyskanie statusu leku sierocego wiąże się z szeregiem korzyści i udogodnień, w szczególności do 10 lat okresu wyłączności na rynku.

Jednocześnie zasady i kryteria podejmowania decyzji dotyczących refundacji leków sierocych pozostają w gestii poszczególnych państw. Dyrektywa Transparentności reguluje jedynie zakres podstawowych zasad tworzenia i funkcjonowania systemów refundacyjnych dla leków w krajach EU, a ocena technologii medycznych stała się jednym z podstawowych narzędzi do oceny technologii lekowych dla przyjętych kryteriów refundacyjnych. W zależności od kraju agencje oceny technologii medycznych i płatnicy stosują różne podejścia do oceny zasadności refundacji leków ogólnie, także sierocych. Na całym świecie toczą się dyskusje zarówno wśród klinicystów, naukowców, lecz przede wszystkim wśród decydentów o różnicach czy konieczności zróżnicowania oceny leków w chorobach rzadkich versus powszechnych. Niektóre kraje testują lub przeprowadzają pilotaże dotyczące wypracowania metod oceny leków sierocych, a wybrane z nich wprowadzają odrębne regulacje dla leków sierocych.

W celu oceny procesów refundacyjnych dla leków sierocych w innych niż Polska krajach wykonano przegląd literatury, stron krajowych agencji HTA i ministerstw zdrowia oraz doniesień medialnych. Wzięto pod uwagę kraje Unii Europejskiej (poza Polską), Australię, Kanadę, Nową Zelandię oraz Stany Zjednoczone Ameryki Północnej.

Rozwiązania refundacyjne dla leków sierocych są przedstawiane w dwóch wymiarach – oceny leków sierocych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach powszechnych oraz preferencji w traktowaniu leków sierocych pod względem organizacyjno-technicznym (zwolnienie z konieczności składania pełnego HTA, wprowadzenie mechanizmów czysto finansowych itp.). Większość państw UE nie wprowadziła żadnych rozwiązań w zakresie oceny leków sierocych oprócz zniesienia lub ograniczenia wyników analizy ekonomicznej (Tabela 4).

W sposób bezpośredni uzyskanie refundacji leków sierocych jest ułatwione w Anglii, Szkocji i Australii.

Ocena leku sierociego przez agencję HTA w Anglii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) odbywa się w ramach innego niż ocena leków stosowanych w chorobach powszechnych procesu [36–38]. Jednym z kryteriów oceny nadal pozostaje współczynnik kosztów-użyteczności, jednak przy jego wyznaczaniu dopuszcza się wyższy poziom niepewności dowodów naukowych, zastosowanie innych stóp dyskontowych niż dla leków stosowanych w chorobach powszechnych (1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich; 3,5% w przypadku leków w chorobach powszechnych), a przede wszystkim współczynnik ten jest porównywany z wyższym progiem opłacalności równym 100 000 GBP (5-krotna wartość standardowego progu opłacalności). Jeżeli pomimo tego wartość ICUR przekracza wskazany wyższy próg opłacalności, wartość QALY mnożona jest przez odpowiednie wagi z zakresu 1–3, w zależności od uzyskiwanego efektu zdrowotnego. [39] [40]

W Szkocji od 2014 roku obowiązują odrębne regulacje dedykowane lekom sierocym. Leki te w pierwszej kolejności oceniane są w agencji HTA (ang. *New Drugs Committee*, NDC) według kryteriów jak dla chorób powszechnych. W przypadku negatywnej rekomendacji podmiot odpowiedzialny może wnioskować o włączenie do procesu decyzyjnego grupy pacjentów i klinicystów (ang. *Patient and Clinical Engagement*, PACE) z danego obszaru w celu wskazania wartości dodanej leku z ich punktu widzenia. Ustalenia spotkania PACE są kluczowym czynnikiem dla decyzji refundacyjnej [36, 41, 42]. W przypadku leków stosowanych w chorobach ultraradkich uznanych za klinicznie efektywne, refundacja jest wydawana warunkowo na okres 3 lat, po którym dokonywana jest ponowna ocena leku. [43, 44]

Agencją oceną technologii medycznych w Australii jest PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*). W ramach standardowej procedury oceny wniosków refundacyjnych nie przewidziano tam odrębnych regulacji dedykowanych lekom sierocym, jednocześnie funkcjonują dwie alternatywne procedury uzyskania refundacji:

- na mocy zasady ratowania życia (ang. *rule of rescue*), zgodnie z którą leki ratujące życie są finansowane niezależnie od kosztu ich stosowania;
- w ramach programu *Life Saving Drug Program* obejmującego osoby z chorobami rzadkimi z wyodrębnionym budżetem na refundację leków sierocych.

Zastosowanie wymienionych procedur umożliwiających uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej wymaga spełnienia szeregu kryteriów, które jednak w przypadkach leków sierocych najczęściej są spełnione. [45–47]

W sposób pośredni uzyskanie refundacji leków sierocych jest ułatwione w Szwecji, Włoszech i Czechach.

W Szwecji decyzja refundacyjna podejmowana jest w oparciu o 3 kryteria – efektywności kosztowej, równości i sprawiedliwości społecznej. Najczęściej wprowadzenie refundacji leków sierocych pozwala na realizację wymienionych wartości społecznych w większym stopniu niż w przypadku leków stosowanych w chorobach powszechnych, co powoduje, że ocena opłacalności leków sierocych jest w tym państwie bardziej elastyczna [48, 49].

We Włoszech podstawowym kryterium umożliwiającym uzyskanie refundacji jest fakt, że lek odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów - wystarczającym argumentem dla refundacji leku jest, że stanowi on pierwszą terapię w danym wskazaniu [50–52]. Rozwiązanie to, choć nie wyróżnia wprost leków sierocych, właśnie w ich przypadku ma szczególne znaczenie.

W Czechach szczególnie premiowana w ocenie opłacalności leków jest innowacyjność – refundacja terapii innowacyjnych jest przyznawana na okres 2-3 lat bez konieczności wykazywania efektywności kosztowej leku. Głównym ogranicznikiem w refundacji leków sierocych w tym państwie jest ogólny limit wydatków na refundację takich leków.

Tabela 4.
Traktowanie leków sierocych w procesach refundacyjnych na świecie

Preferencyjne traktowanie leków sierocych w procesach refundacyjnych na świecie	Kraj
Standardowy proces refundacji	Węgry, Bułgaria, Austria, Kanada, Cypr, Dania, Finlandia, Grecja, Chorwacja, Irlandia, Litwa, Łotwa, Malta, Portugalia
Techniczne ułatwienia dla wniosków	Nowa Zelandia, Estonia
Brak konieczności składania pełnego HTA	Francja, Holandia, Niemcy, Słowacja, Belgia
Pośrednie preferowanie leków sierocych	Włochy, Szwecja, Czechy
Bezpośrednie preferowanie leków sierocych	Australia, Anglia, Szkocja

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności. Celem przeprowadzenia PSA na arkuszu *Sensitivity analysis* należy uruchomić analizę przyciskiem *Click to run probabilistic sensitivity analysis* (komórka B35).

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, ICUR, ICER oraz cenę progową. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono prostą obrazującą próg opłacalności (147 024 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla współczynnika HR dla OS dla porównania AXI-CEL vs TIS uwzględniono rozkład lognormalny, gwarantujący uzyskanie nieujemnych wartości;
- standardowo współczynniki regresji wyznaczone są przy założeniu rozkładu normalnego, wobec czego zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla wybranych parametrów kosztowych charakteryzujących się niepewnością oszacowania przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- efektywności AXI-CEL, TIS oraz SoC,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów infuzji AXI-CEL i TIS,
- kosztów leczenia po progresji w ramieniu SoC.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- masa ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki tocilizumabu (TOC) stosowanego w leczeniu zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *Cytokine Release Syndrome*),
- powierzchnia ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki substancji stosowanych w ramach terapii standardowej (SoC),
- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry uwzględnione w analizie OS.

Powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla Pixuvri® [53]. Pozostałe parametry zaczerpnięto z badania ZUMA-1 [54] (w badaniach dla TIS odpowiednie dane nie były dostępne lub nie odbiegały od danych z badania ZUMA-1). Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek	56 lat	
Odsetek kobiet	33%	Badanie ZUMA-1 [54]
Masa ciała	82,70 kg	
Powierzchnia ciała	1,79 m ²	Analiza ekonomiczna dla Pixuvri® [53]

3.2. Efektywność interwencji

Założenia w zakresie skuteczności AXI-CEL oraz SoC przyjęto w oparciu o założenia modelu dostarczonego przez Zamawiającego, który poddany został procesowi adaptacji na potrzeby niniejszej analizy.

W przypadku terapii AXI-CEL dane dotyczące skuteczności leczenia w zakresie PFS i OS zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania ZUMA-1 dla okresu obserwacji równego odpowiednio 2 i 3 lata [54]. Ponieważ badanie ZUMA-1 było badaniem jednoramiennym (oceniano wyłącznie terapię AXI-CEL), skuteczność leczenia w ramieniu SoC wyznaczono w oparciu o wyniki badania SCHOLAR-1 [55]. W badaniu SCHOLAR-1 analizie poddano dane dotyczące OS, nie oceniano natomiast danych w zakresie PFS. W związku z tym w celu oceny PFS dla ramienia SoC konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń, w oparciu o relację PFS i OS w ramieniu AXI-CEL.

W przypadku terapii TIS, nieuwzględnionej w dostarczonym modelu, efektywność w zakresie OS określono w oparciu o wyniki porównania pośredniego z AXI-CEL bazującego na danych z badań

ZUMA-1 oraz JULIET. Dane dotyczące PFS dla ramienia TIS ustalono w oparciu o relację PFS i OS w ramieniu AXI-CEL, zakładając, że taka sama relacja pomiędzy PFS i OS występuje dla TIS.

Szczegółowe informacje dotyczące założeń w zakresie efektywności porównywanych interwencji przedstawiono poniżej.

3.2.1. Efektywność AXI-CEL

W modelu dostępnych jest kilka opcji modelowania skuteczności terapii AXI-CEL w zależności od ocenianego punktu końcowego (OS / PFS) – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Sposoby modelowania przebiegu choroby w modelu

Sposób modelowania	Punkt końcowy	Krzywe parametryczne
Model oparty na krzywych parametrycznych	PFS, OS	<ul style="list-style-type: none"> • Rozkład wykładniczy • Rozkład Weibulla • Rozkład Gompertza • Rozkład lognormalny • Rozkład loglogistyczny • Rozkład uogólniony gamma
Mixture Cure Model	OS	<ul style="list-style-type: none"> • Rozkład Weibulla • Rozkład uogólniony gamma • Rozkład lognormalny

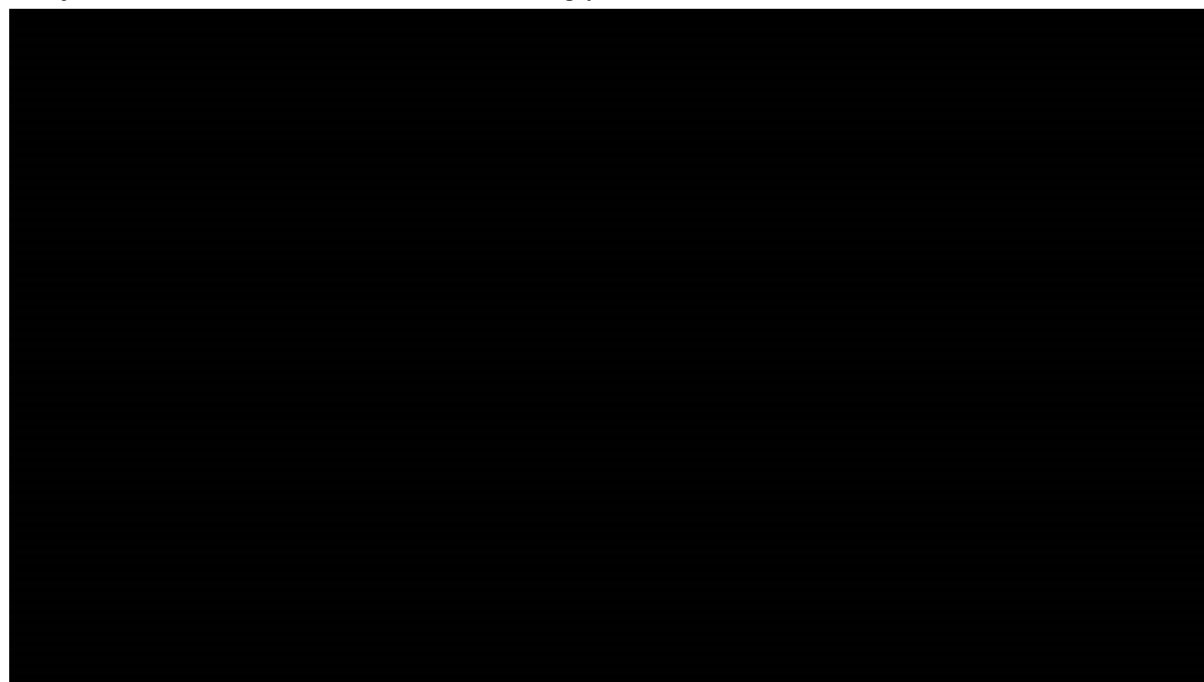
OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji

W przypadku OS obok klasycznego podejścia opartego na krzywych parametrycznych do wyników badania ZUMA-1 w zakresie OS dopasowano także model MCM (ang. *Mixture Cure Model*). W ramach modelu MCM równolegle dokonywana jest estymacja za pomocą regresji logistycznej odsetka pacjentów w stanie trwałej remisji (wyleczonych; ang. *cure fraction*), którym przypisywana jest śmiertelność jak dla populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci oraz dopasowanie krzywej parametrycznej opisującej przeżycie całkowite pozostałych pacjentów. Parametry modelu MCM (odsetek pacjentów w stanie trwałej remisji oraz krzywa parametryczna opisująca przeżycie pozostałych pacjentów) dobierane są tak, aby przeżycie całkowite w całej rozważanej populacji pacjentów było w jak najwyższym stopniu zgodne z wynikami raportowanymi w badaniu klinicznym. Co należy podkreślić, zastosowanie modelu MCM, podobnie jak krzywych parametrycznych w modelu PS, ma na celu zbudowanie modelu matematycznego, który w możliwie jak najlepszy sposób opisuje przeżycie całkowite pacjentów w analizowanej populacji (w tym umożliwia jego predykcję poza okres obserwacji w badaniu). W szczególności wyniki modelu MCM i PS są zbieżne z wartościami krzywej Kaplana-Meiera dla OS z badania ZUMA-1. Obserwowane różnice między modelami dotyczą okresu późniejszego (po ostatnim punkcie odcięcia danych w badaniu).

Wyboru zestawu danych wykorzystanych w analizie dokonano w oparciu o statystyczne kryteria dopasowania (kryteria AIC i BIC), jednocześnie biorąc pod uwagę wiarygodność kliniczną uzyskiwanych wyników modelowania.

Po zastosowaniu do danych raportowanych w zakresie OS w badaniu ZUMA-1 w 2-letnim okresie obserwacji model MCM okazał się lepiej dopasowany niż krzywe parametryczne. W związku z tym został on uwzględniony w analizie podstawowej modelu ekonomicznego dla Yescarta złożonego w ramach oceny NICE [56]. W analizie ekonomicznej przedłożonej do oceny AOTMiT model ten zaktualizowano o dane z 3-letniego okresu obserwacji. [REDACTED]

Wykres 1.
Efektywność AXI-CEL w zakresie OS, MCM – dane uwzględnione w analizie

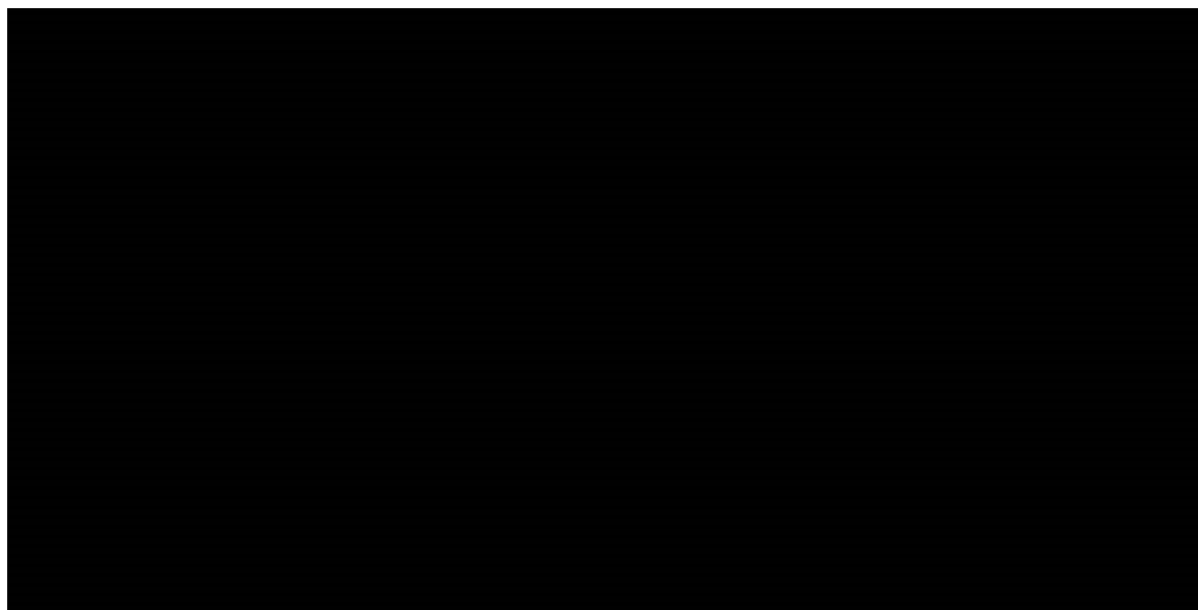


Należy podkreślić, że parametry modelu MCM (odsetek pacjentów w stanie trwałej remisji oraz krzywa parametryczna opisująca przeżycie pozostałych pacjentów) dobierane są tak, aby przeżycie całkowite w całej rozważanej populacji pacjentów było zgodne z wynikami raportowanymi w badaniu klinicznym. Jednym z przyjmowanych przy tym założeń jest to, że śmiertelność pacjentów w stanie trwałej remisji odpowiada śmiertelności w populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci. Tym samym przyjęcie wyższej śmiertelności dla tych pacjentów będzie prowadziło do wyższej śmiertelności w całej rozważanej populacji pacjentów niż raportowana w badaniu ZUMA-1 (i gorszego dopasowania

modelowanej krzywej OS do danych z badania). Niemniej w ramach analizy ekonomicznej przedłożonej dla AXI-CEL do oceny NICE uwzględniono scenariusz analizy wrażliwości, w którym testowano wpływ wyższej śmiertelności u pacjentów w stanie trwałej remisji (z HR na poziomie 1,1 względem przeżycia w populacji ogólnej) [57]. Analogiczny scenariusz, z zastosowaniem mnożnika śmiertelności (zgodnie z dostępną w adaptowanym modelu opcją) uwzględniono w analizie wrażliwości niniejszego opracowania (scenariusz E-13).

Wykres 2.

Efektywność AXI-CEL w zakresie OS, model oparty na krzywych parametrycznych – dane uwzględnione w analizie wrażliwości



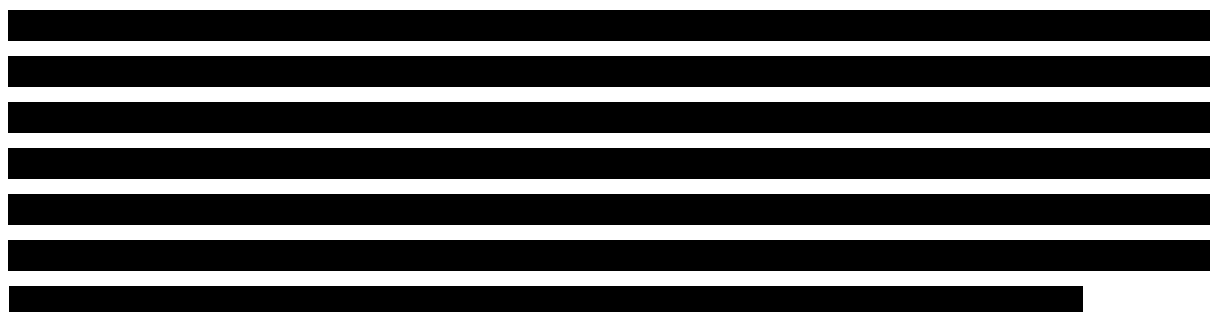
Na wykresie została uwzględniona śmiertelność naturalna, dodatkowo uwzględniana podczas modelowania

Biorąc pod uwagę zbieżność wyników uzyskanych opisanymi powyżej modelami dla OS w ramieniu AXI-CEL, przyjętą metodykę należy uznać za wiarygodną.

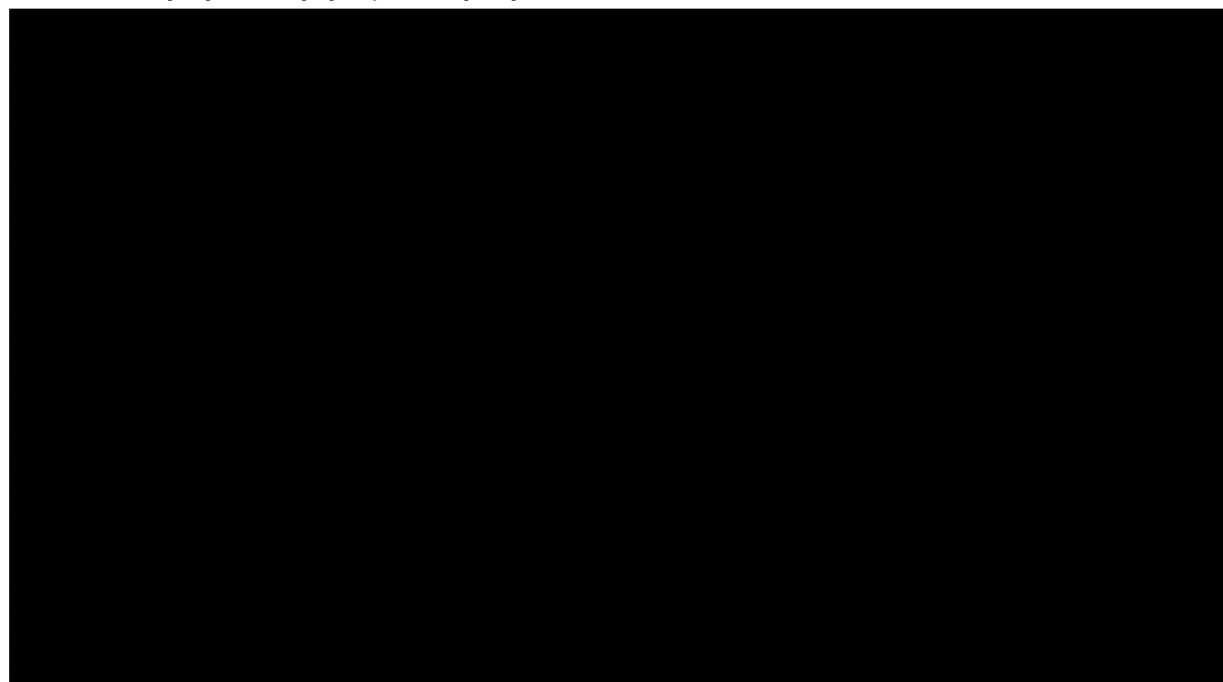
Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego leczenia z zastosowaniem AXI-CEL będzie można zastosować u każdego pacjenta wyłącznie raz. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości ponownego podania produktu Yescarta (por. rozdz. 3.5).

Zgodnie z protokołem badania ZUMA-1 u pacjentów, u których po 3 miesiącach od pierwszego podania AXI-CEL uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie i u których w późniejszym okresie stwierdzono progresję choroby, możliwe było ponowne zastosowanie leku. Biorąc pod uwagę kryteria umożliwiające ponowne podanie AXI-CEL w badaniu, postępowanie to nie ma wpływu na wyniki uzyskane w zakresie przeżycia wolnego od progresji, a może mieć jedynie na wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (wyniki badania w tym zakresie nie były cenzorowane w przypadku ponownego podania AXI CEL), co w konsekwencji mogłoby mieć potencjalnie wpływ na wyniki zdrowotne oszacowane w analizie ekonomicznej.

Jednocześnie wyniki badania ZUMA-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji wskazują, że procedurę ponownego podania leku zastosowano u 10 ze 108 pacjentów leczonych AXI-CEL i u 6 z nich uzyskano odpowiedź na leczenie. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w toku oceny preparatu Yescarta przez NICE [57] podano, że spośród tych pacjentów 6 zmarło w ciągu 12 miesięcy od podania leku, a 2 uzyskało długotrwałą korzyść, potencjalnie mającą wpływ na poprawę wyników w zakresie przeżycia całkowitego raportowanych w badaniu. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów, u których zastosowano ponowne podanie AXI-CEL w badaniu i którzy w związku z tym uzyskali długotrwałą odpowiedź na leczenie, należy uznać, że potencjalne zawyżenie efektywności AXI-CEL w zakresie przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej jest niewielkie i ma znikomy wpływ na jej wyniki. W celu oceny wpływu tego założenia na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy, skrajny scenariusz, zakładający zgon wszystkich 6 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na ponowne podanie AXI-CEL po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki leku (scenariusz E-6).



Wykres 3.
Zestawienie krzywej KM i krzywych parametrycznych – PFS w ramieniu AXI-CEL



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe przeżycia uwzględnione w analizie podstawowej w ramieniu AXI-CEL.

Wykres 4.
Krzywe przeżycia uwzględnione w analizie podstawowej dla AXI-CEL



W celu zilustrowania wysokiej wiarygodności uzyskanych wyników w rozważanym zakresie w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo skrajny wariant modelowania OS dla AXI-CEL opracowany zgodnie z metodyką zaproponowaną przez grupę ekspertów ERG (ang. *Evidence Review Group*) oceniających analizy przedłożone dla AXI-CEL do NICE (scenariusz E-5). W wariantcie tym OS w ramieniu AXI-CEL modelowano za pomocą drugiej najlepiej dopasowanej do danych z badania ZUMA-1 krzywej parametrycznej, tj. krzywej lognormalnej. Krzywa ta, podobnie jak inne rozważane krzywe parametryczne, związana jest ze znacznie szybszym spadkiem OS w kolejnych latach analizy (szczegóły w pliku obliczeniowy na arkuszu *Model fit*). W świetle kształtu krzywej Kaplana-Meiera z badania ZUMA-1 wydaje się, że podejście takie zaniża długoterminowe przeżycie chorych leczonych AXI-CEL. Uwzględnienie tej krzywej dla OS skutkuje przecięciem się krzywych OS i PFS przyjętych dla AXI-CEL po 48 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Zgodnie z metodyką zaproponowaną przez grupę ekspertów ERG przeżycie pacjentów w kolejnych miesiącach modelowania określono zgodnie ze śmiertelnością naturalną i przy zachowaniu braku progresji choroby. W opinii wnioskodawcy, podobnie jak komitetu NICE oceniającego produkt Yescarta wyrażonej w dokumentacji procesu oceny AXI-CEL [56], taki wariant analizy wydaje się być mocno konserwatywny i tym samym zaniżać rzeczywisty efekt terapii AXI-CEL.

3.2.2. Efektywność SoC

Ze względu na brak komparatora w badaniu ZUMA-1 (badanie jednoramienne) oszacowanie OS dla pacjentów w ramieniu SoC niniejszej analizy przeprowadzono w oparciu o wyniki badania SCHOLAR-1. W ramach badania SCHOLAR-1 przeprowadzono retrospektywną analizę danych z 2 badań

randomizowanych i 2 badań obserwacyjnych, w których oceniano skuteczność SoC u pacjentów z opornym na terapię DLBCL.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 5.
Zestawienie krzywej KM i krzywych parametrycznych – OS w ramieniu SoC



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ograniczeniem badania SCHOLAR-1 jest brak danych dotyczących PFS. W związku z tym konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń w tym zakresie w ramieniu SoC. Założono, że stosunek PFS do

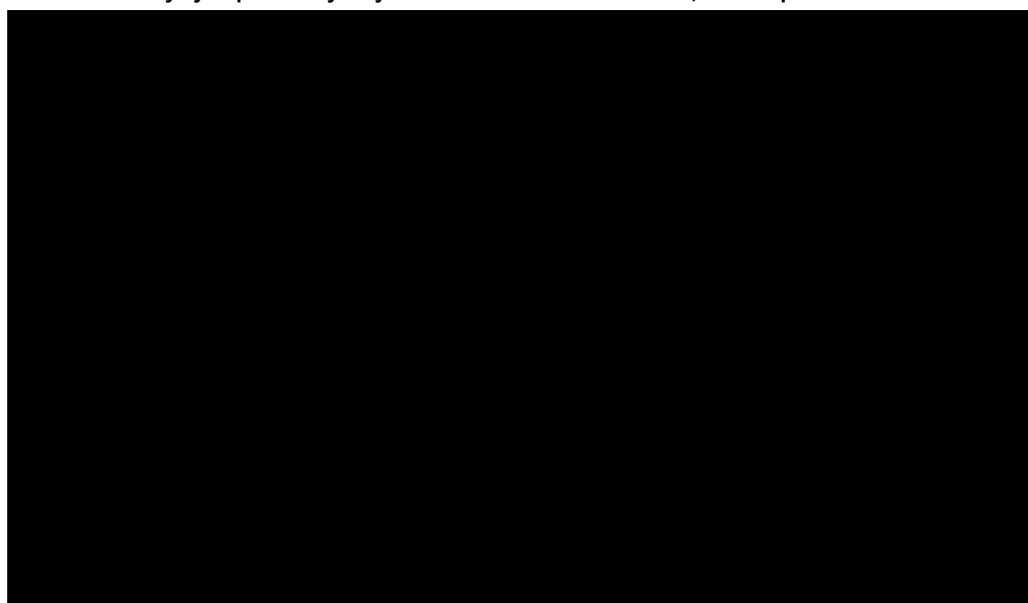
OS w każdym punkcie czasowym jest taki sam jak w ramieniu AXI-CEL. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których w każdym punkcie czasowym:

- 100% pacjentów (żywych) jest w stanie PFS (krzywe OS i PFS dla SoC pokrywają się) – scenariusz E-9,
- 100% pacjentów (żywych) jest w stanie po progresji (krzywa PFS jest zerowa) – scenariusz E-10.

W celu ułatwienia interpretacji założeń przyjętych w zakresie PFS dla SoC, na poniższym wykresie (Wykres 6), oprócz rozważanej krzywej PFS dla SoC, przedstawiono również uwzględnioną w analizie krzywą OS dla SoC.

Wykres 6.

Zestawienie krzywych parametrycznych – PFS i OS w ramieniu SoC, analiza podstawowa



3.2.3. Efektywność TIS

Efektywność terapii TIS w zakresie OS określono w oparciu o wyniki porównania pośredniego bazującego na danych z badań ZUMA-1 oraz JULIET, w którym oceniono efektywność TIS u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL pomimo zastosowania co najmniej 2 linii leczenia. Wyniki porównania zostały przedstawione w publikacji Oluwole 2020 [59, 60]. Porównanie pośrednie AXI-CEL i TIS przeprowadzono metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) w celu skorygowania różnic w charakterystyce pacjentów z badania ZUMA-1 i badania JULIET. Szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej. Oszacowany współczynnik HR dla porównania AXI-CEL względem TIS w zakresie OS odniesiono do krzywej OS uwzględnionej w analizie dla ramienia AXI-CEL.

Uwzględniony w obliczeniach współczynnik HR dla porównania AXI-CEL względem TIS w zakresie OS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Wyniki porównania pośredniego dla AXI-CEL vs TIS w zakresie OS

Kategoria	HR	95% CI
OS	0,51	(0,31; 0,83)

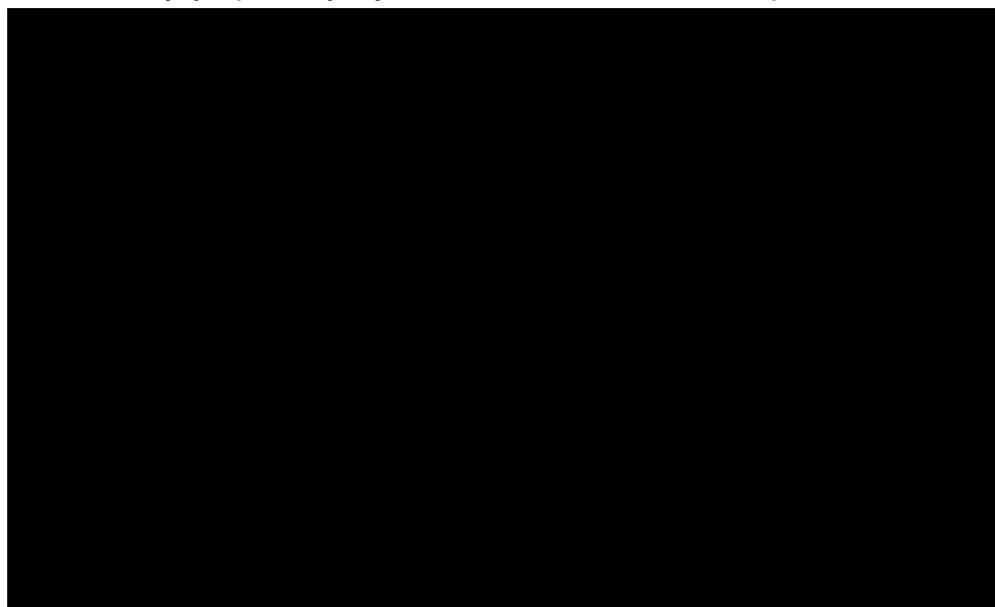
Przedstawiony współczynnik HR oszacowany został na podstawie danych z 36-miesięcznego okresu obserwacji. Uwzględnienie współczynnika HR w całym horyzoncie czasowym analizy skutkowało uzyskaniem krzywej OS dla TIS przecinającej krzywą OS dla SoC w 20. roku analizy, co wskazywało na niższe przeżycie całkowite w ramieniu TIS niż SoC w dłuższym horyzoncie. Ponieważ opisana sytuacja jest mało prawdopodobna, na potrzeby analizy założono, że śmiertelność względna w ramieniu TIS w okresie wykraczającym poza 36 miesięcy jest taka sama jak w przypadku AXI-CEL (tj. w kolejnych punktach czasowych po 36. miesiącu od zastosowania TIS).

W ramach analizy wrażliwości rozważono wartości rozważanego współczynnika HR odpowiadające oszacowanym granicom przedziału ufności dla tego parametru: 0,31 w scenariuszu E-11 i 0,83 w scenariuszu E-12.

Ze względu na brak danych odnośnie do przeżycia wolnego od progresji u pacjentów poddanych terapii TIS, założono, że stosunek PFS do OS przyjętych dla ramienia TIS w każdym punkcie czasowym jest taki sam jak w przypadku tych krzywych uwzględnionych dla ramienia AXI-CEL.

Na wykresie poniżej zestawiono parametryczne krzywe OS i PFS dla TIS uwzględnione w analizie podstawowej.

Wykres 7.
Zestawienie krzywych parametrycznych – PFS i OS w ramieniu TIS, analiza podstawowa



3.2.4. Podsumowanie

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe parametryczne OS i PFS uwzględnione w analizie podstawowej dla porównywanych interwencji. Zestawienie scenariuszy analizy wrażliwości uwzględnionych w omawianym zakresie prezentuje Tabela 56 (scenariusze E1-E13).

Wykres 8.

Zestawienie krzywych parametryczne OS i PFS uwzględnionych w analizie podstawowej dla porównywanych interwencji



3.3. Bezpieczeństwo

W modelu ekonomicznym wpływ zdarzeń niepożądanych został uwzględniony poprzez obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń (patrz rozdz. 3.4.3).

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia związanych ze stosowaniem terapii AXI-CEL oraz chemioterapii kondycjonującej podawanej przed infuzją AXI-CEL. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z badania ZUMA-1, przy czym dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z terapią AXI-CEL pochodzą z 1.–2. fazy badania, natomiast dane odnośnie do zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią kondycjonującą z 2. fazy badania. Wyodrębniono tylko zdarzenia, które wystąpiły u przynajmniej 10% pacjentów. Spośród zdarzeń, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, nie uwzględniono hipoksji ze względu na brak danych dotyczących czasu trwania tego zdarzenia.

W analizie uwzględniono także występowanie zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia związanych ze stosowaniem terapii TIS. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z badania JULIET. Podobnie jak w przypadku AXI-CEL wyodrębniono tylko zdarzenia, które wystąpiły u przynajmniej 10% pacjentów. W badaniu dla TIS nie raportowano występowania zdarzeń

niepożądanych związanych z podaniem chemioterapii kondycjonującej przed infuzją TIS. Z tego względu konserwatywnie nie zostały one uwzględnione w analizie.

W badaniu SCHOLAR-1 nie zbierano danych na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, więc konserwatywnie nie uwzględniono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią SoC.

W poniższych tabelach zestawiono częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 8.
Zdarzenia niepożądane związane z podaniem AXI-CEL uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	AXI-CEL
Zespół uwalniania cytokin	12/108 (11%)
Encefalopatia	25/108 (23%)
Gorączka neutropeniczna	35/108 (32%)
Niedociśnienie	15/108 (14%)
Neutropenia	42/108 (39%)
Gorączka	15/108 (14%)
Anemia	49/108 (45%)
Hiponatremia	12/108 (11%)
Trombocytopenia	26/108 (24%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	35/108 (32%)
Zmniejszenie liczby krwinek białych	31/108 (29%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	17/108 (16%)
Hipofosfatemia	20/108 (19%)
Zmniejszenie liczby limfocytów	22/108 (20%)
Leukopenia	18/108 (17%)

Tabela 9.
Zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią limfodeplecyjną stosowaną przed infuzją AXI-CEL

Zdarzenie niepożądane	AXI-CEL
Anemia	41/101 (41%)
Gorączka neutropeniczna	29/101 (29%)
Hipofosfatemia	11/101 (11%)
Leukopenia	15/101 (15%)
Zmniejszenie liczby limfocytów	19/101 (19%)
Neutropenia	35/101 (35%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	28/101 (28%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	13/101 (13%)
Trombocytopenia	23/101 (23%)

Zdarzenie niepożądane	AXI-CEL
Zmniejszenie liczby krwinek białych	27/101 (27%)

Tabela 10.
Zdarzenia niepożądane związane z podaniem TIS uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	TIS
Zespół uwalniania cytokin	24/111 (22%)
Gorączka neutropeniczna	17/111 (15%)
Niedociśnienie	10/111 (9%)
Neutropenia	22/111 (20%)
Anemia	43/111 (39%)
Trombocytopenia	13/111 (12%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	37/111 (33%)
Zmniejszenie liczby krwinek białych	34/111 (31%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	31/111 (28%)
Hipofosfatemia	15/111 (14%)

Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w niedługim czasie od infuzji AXI-CEL [61], więc w analizie założono, że koszt ich leczenia zostanie uwzględniony w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL. Wyjątek stanowi leczenie ewentualnego zespołu uwalniania cytokin (CRS), które wymaga zapewnienia przynajmniej 4 dawek tocilizumabu (TOC) [7, 61]. Tocilizumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, tzn. w innym wskazaniu niż analizowane. Koszt terapii tym lekiem nie będzie zatem ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL. Stąd koniecznym jest uwzględnienie dodatkowo kosztów terapii TOC (rozdz. 3.5.1).

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych dla ramienia TIS przeprowadzono w analizie w sposób analogiczny jak dla ramienia AXI-CEL.

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia, bez rozróżnienia między zastosowane terapie:

- „przed progresją” – użyteczność naliczana w okresie od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji;
- „po progresji” – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji do zgonu pacjenta.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania ZUMA-1, w którym jakość życia mierzona była z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L, które zostały następnie

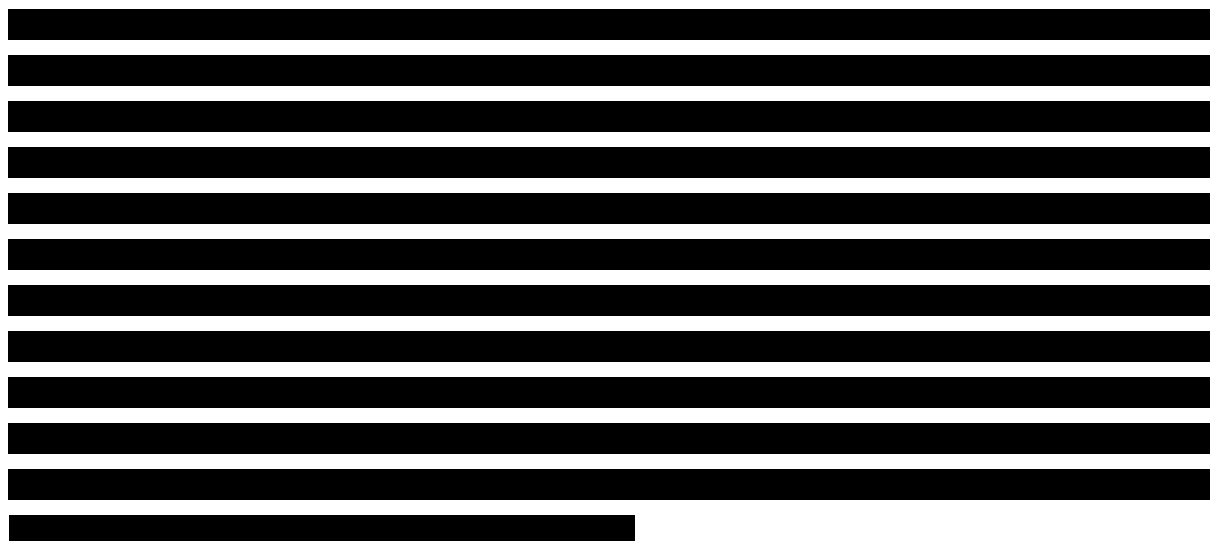
przekonwertowane przez autorów oryginalnego modelu na wartości odpowiadające uzyskanym z kwestionariusza EQ-5D-3L [54]. Wartości użyteczności stanów zdrowia zróżnicowano w zależności od wieku pacjenta przy wykorzystaniu polskich norm użyteczności dla 3-poziomowej wersji kwestionariusza EQ-5D z publikacji Golicki 2015 [62]. Dodatkowo uwzględniono możliwość naliczania spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Spadki użyteczności określono w oparciu o opublikowane wyniki odnalezionych badań.

Zgodnie w wytycznymi opracowywania analiz HTA [3] w celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności w rozważanej populacji pacjentów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne (opis przeszukania przedstawiono w aneksie rozdz. A.2). W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano badanie Ferguson 2008 [63], które zostało uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Dla każdego z ramion analizy – AXI-CEL, SoC, TIS – założono, że pacjentom pozostającym w stanie wolnym od progresji przez przynajmniej 2 lata przypisana jest użyteczność odpowiadająca wartości użyteczności w populacji ogólnej. Założenie to przyjęto na podstawie wyników badania Maurer 2014, w którym porównano przeżycie pacjentów z DLBCL z przeżyciem w populacji ogólnej. W badaniu stwierdzono, że u pacjentów z DLBCL, u których nie wystąpiła progresja po 24 miesiącach, nie było znaczących różnic w przeżyciu w porównaniu z populacją ogólną [64]. Przyjęto, że obserwacja ta dotyczyć będzie także jakości życia tych pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym pacjentom, u których nie wystąpiła progresja po 5 latach, przypisano użyteczność odpowiadającą wartości użyteczności w populacji ogólnej (scenariusz U-2) oraz scenariusz, w którym użyteczność dla pacjentów w stanie wolnym od progresji przez przynajmniej 2 lata odpowiada 0,9 wartości użyteczności dla populacji ogólnej (scenariusz U-3).

3.4.1. Dane z badania ZUMA-1

The content of the table under section 3.4.1 is completely redacted with black bars.

Przedział wiekowy [lata]	Użyteczność	SE
25 - 34	0,962	0,003
35 - 44	0,943	0,003
45 - 54	0,903	0,006
55 - 64	0,861	0,006
65 - 74	0,815	0,009
75 - 100	0,730	0,014

3.4.3. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z populacji docelowej został uwzględniony w analizie poprzez obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń. Spadek wyniku QALY wyznaczono wg poniższego wzoru:

$$\text{spadek QALY} = \% \text{ pacjentów, u których wystąpiło AE} \cdot \text{spadek użyteczności związany z AE} \cdot \text{czas trwania AE w latach.}$$

W związku z tym, że uwzględnione zdarzenia niepożądane występują w niedługim czasie od infuzji AXI-CEL [61], w modelu uwzględniono jednorazowy spadek wartości QALY w pierwszym cyklu modelu. Czasy trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto za autorami oryginalnego modelu, które zostały wyznaczone na podstawie indywidualnych danych pacjentów (ang. *patients-level data*) z badania ZUMA-1, jako całkowita liczba dni, w których każdy pacjent doświadcza określonego zdarzenia, nawet jeśli zdarzenie to wystąpiło więcej niż raz. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie publikacji Swinburn 2010 [66], Lloyd 2006 [67], Nafees 2008 [68], Tolley 2013 [69], Beusterien 2010 [70], McGarry 2013 [71] oraz Wehler 2018 [72].

W przypadku gdy nie odnaleziono wartości spadków użyteczności w związku z występowaniem danego zdarzenia niepożądanego, przyjęto, że spadek użyteczności odpowiada maksymalnej wartości przypisanej w modelu zdarzeniom innym niż CRS.

Tabela 14.
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów		Spadek użyteczności (SE)	Źródło
Anemia	86%	■	-0,12	Swinburn 2010 [66]
CRS	11%	■	■	Założenie
Encefalopatia	23%	■	-0,20	McGarry 2013 [71]
Gorączka neutropeniczna	61%	■	-0,15	Lloyd 2006 [67]

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów		Spadek użyteczności (SE)	Źródło
Hipofosfatemia	30%	■	-0,20	Założenie
Niedociśnienie	14%	■	-0,02	Wehler 2018 [72]
Leukopenia	32%	■	-0,09	Nafees 2008 [68] (jak dla neutropenii)
Zmniejszenie liczby leukocytów	39%	■	-0,09	Nafees 2008 [68] (jak dla neutropenii)
Neutropenia	74%	■	-0,09	Nafees 2008 [68]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	60%	■	-0,09	Nafees 2008 [68] (jak dla neutropenii)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	29%	■	-0,11	Tolley 2013 [69] (jak dla trombocytopenii)
Gorączka	14%	■	-0,11	Beusterien 2010 [70]
Trombocytopenia	47%	■	-0,11	Tolley 2013 [69]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	56%	■	-0,09	Nafees 2008 [68] (jak dla neutropenii)
Spadek QALY		■		

3.4.4. Dane z przeglądu literatury

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań oceniających jakość życia pacjentów z DLBCL. Odnalezione zostały natomiast badania oceniające jakość życia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (w tym chłoniakiem grudkowym), rakiem nerki oraz przewlekłą białaczką limfocytową. Charakterystykę odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2). Najbardziej odpowiednie do zastosowania w analizie wydają się być dane z badania Ferguson 2008 [63], w którym oceniono jakość życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Metodą TTO (ang. *time trade-off*) przebadano 60 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Wartości użyteczności zostały określone dla stanów „brak progresji” oraz „progresja choroby” po pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia. W analizie wrażliwości (scenariusz U-1) uwzględniono dane dotyczące III linii. Przedstawione wartości (patrz Tabela 15) zostały również wskazane przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Pixuvri [73], jako odpowiednie dla pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B po przynajmniej dwóch liniach chemioterapii.

Tabela 15.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości

Stan zdrowia	Średnia	Błąd standardowy
Przed progresją	0,43	0,028
Po progresji	0,28	0,027

Koszt badań laboratoryjnych i diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjenta w proponowanym PL oszacowano zgodnie z wyceną świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz świadczeń kontraktowanych odrębnie. Badania morfologia krwi, ocena funkcji wątroby i funkcji nerek, badanie fizykalne, EKG, test na HIV (procedury z listy W1), oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B i C, test ciążowy (procedury z listy W2) rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 3-go typu (konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2). Natomiast badanie dotyczące oceny LVEF wykonana metodą ECHO (procedura z listy W10) rozliczane jest w ramach świadczenia specjalistycznego 10-go typu (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W10). Zgodnie z zarządzeniem Nr 182/2019/DSOZ [11] przy rozliczaniu świadczeń w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, w poradniach specjalistycznych w danym zakresie, nie dopuszcza się możliwości łącznego rozliczania świadczeń lub porad ani ich wielokrotności. W analizie przyjęto, że wszystkie badania zostaną zlecone na jednej wizycie, w konsekwencji w obliczeniach założono, że koszty powyższych procedur rozliczane są w ramach droższego świadczenia specjalistycznego 3-go typu.

Wartość punktową zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ [10, 12], natomiast wycenę punktu oszacowano jako średnią wartość punktu dla produktu kontraktowanego: świadczenia w zakresie hematologii z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2020 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [9]. W przypadku wykonywanych badań obrazowego ośrodkowego układu nerwowego oraz radiologicznego potwierdzającego wznowę lub oporność choroby, w analizie uwzględniono droższe formy badania, tzn. odpowiednio spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR, ang. *nuclear magnetic resonance*) oraz połączenie PET z wielorzędowym tomografem komputerowym (PET-CT, ang. *positron emission tomography - computed tomography*). Wycenę punktu dla świadczeń PET-CT i NMR przyjęto jako średnią wartość punktu dla odpowiednich produktów kontraktowych z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2020 rok ważony wielkościami kontraktów na ten produkt.

Tabela 18.
Koszty kwalifikacji pacjenta do PL

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktową	Wycena punktu	Koszt płatnika na pacjenta leczonego AXI-CEL
5.30.00.0000014	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	1,05 zł	139,80 zł
5.10.00.0000103	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2795,42	0,98 zł	3 647,96 zł
5.10.00.0000104	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4141,63		
5.53.01.0001618	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego.	322,00 zł	0,98 zł	637,36 z
5.53.01.0001619	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	605,00 zł		

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt płatnika na pacjenta leczonego AXI-CEL
5.53.01.0001620	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez wzmocnienia kontrastowego.	322,00 zł		
5.53.01.0001622	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	605,00 zł		
5.53.01.0001624	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego.	545,00 zł		
5.53.01.0001625	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie trzech odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego.	767,00 zł		
5.53.01.0001626	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	828,00 zł		
5.53.01.0001627	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie trzech odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	1 050,00 zł		
5.53.01.0001632	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.	773,00 zł		
5.53.01.0001635	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie czynnościowe mózgu.	931,00 zł		
5.53.01.0001636	Badanie metodą rezonansu magnetycznego: spektroskopia.	406,00 zł		
SUMA				4 156,71 zł

3.5.1.3. Koszt pobrania limfocytów T

AXI-CEL jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z własnych zmodyfikowanych białych krwinek pacjenta i przeznaczony do jednorazowego podania (w infuzji dożylniej). Celem przygotowania swoistego dla danego pacjenta leczenia AXI-CEL (docelową infuzję AXI-CEL) od pacjenta pobiera się limfocyty T w procesie leukaferazy [61].

W obowiązującym katalogu świadczeń NFZ nie zidentyfikowano świadczenia dokładnie odpowiadającego procedurze pobrania limfocytów T w celu ich genetycznej modyfikacji i ponownego podania pacjentowi. W szczególności nie zidentyfikowano świadczenia, w ramach którego limfocyty są pobierane od pacjenta, któremu zostaną one w późniejszym okresie podane (tj. dawca jest zarazem biorcą materiału). Odnaleziono natomiast produkty z katalogu produktów do sumowania NFZ: *Pobranie limfocytów dawcy (DLI)* i *Przetoczenia limfocytów dawcy (DLI)* [18] oraz raport AOTMiT z 2017 roku w sprawie ustalenia taryfy dla tych świadczeń [14]. Z uwagi na sposób rozliczania procedury *Pobranie limfocytów dawcy (DLI)* w ramach obowiązującego katalogu produktów do sumowania NFZ (w oparciu

o fakturę przedstawioną przez ośrodek dokonujący przetoczenia limfocytów) w analizie uwzględniono dane w tym zakresie przedstawione w raporcie AOTMiT.

Na potrzeby raportu AOTMiT analizie poddano dane pochodzące z 6 ośrodków, stanowiących 54% świadczeniodawców realizujących świadczenie przetoczenia limfocytów dawcy w 2015 roku. Dane wykorzystane do ustalenia taryfy obejmowały informacje na temat przebiegu procedury i średniego kosztu realizacji świadczenia. Podane w raporcie średnie koszty pozyskania limfocytów od dawcy różniły się w zależności od tego, czy komórki pobrano od dawcy rodzinnego, z krajowego czy zagranicznego ośrodka dawców niespokrewnionych. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że najbardziej odpowiedni dla kosztu leukaferazy poprzedzającej terapię Yescarta® będzie średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego, wynoszący 4 694,16 zł, na który obok kosztu pobrania limfocytów składają się koszty kwalifikacji, koordynacji pobrania i wykonania wymaganych badań. Zgodnie z informacją przedstawioną w rozdziale 3.5.1, 119 pacjentów zostało poddanych procedurze leukaferazy, a infuzję AXI-CEL otrzymało 108 z nich. W związku z tym koszt przeprowadzenia leukaferazy oszacowano uwzględniając większą liczbę pacjentów.

Podsumowanie kosztów przeprowadzenia leukaferazy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Koszt przeprowadzenia leukaferazy

Nazwa produktu rozliczeniowego	Koszt
Jednostkowy koszt leukaferazy	4694,16 zł
Mnożnik	1,012
Łączny koszt leukaferazy	5712,27 zł

3.5.1.4. Koszt infuzji produktu Yescarta®

Podanie AXI-CEL następuje po około 3–4 tygodniach od przeprowadzenia leukaferazy.

W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta® należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu i fludarabiny podawanych dożylnie. Zaleca się również podanie paracetamolu i difenhydraminy na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta® [61]. Zgodnie z zapisami proponowanego projektu PL bezpośrednio przed podaniem CAR-T, należy wykonać następujące badania:

- morfologię krwi obwodowej,
- białka ostrej fazy (CRP, ferrytyna),
- parametry krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen),
- ocena funkcji wątroby (AIAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy),
- ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny),

oraz dzień po infuzji:

- morfologię krwi obwodowej,

- oznaczenia stężenia i/lub aktywności parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen),
- dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin: CRP: ferrytyna, LDH, PT, INR, aPTT oraz D-dimer.

Zgodnie z informacjami z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Yescarta® lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych [61]. W analizie przyjęto, że badania wykonane bezpośrednio przed i po podaniu AXI-CEL rozliczane będą w ramach hospitalizacji.

W celu określenia kosztów cyklofosfamidu i fludarabiny poszukiwano przetargów na zakup leków zawierających daną substancję czynną. Szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawia poniższa tabela. Średnią cenę za mg obliczono jako średnią ważoną liczbą mg będących przedmiotem przetargu. Otrzymane ceny jednostkowe porównano z limitem finansowania przez NFZ, zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych (WLR). W przypadku cyklofosfamidu cena z przetargów jest niższa niż cena wyznaczona na podstawie limitu finansowania. Zatem realny koszt ponoszony przez płatnika publicznego będzie wynikać z ceny leku określonej na podstawie danych z odnalezionych przetargów. W przypadku fludarabiny brak danych NFZ zarówno na WLR, jak i w stosownym zarządzeniu, zatem koszt ponoszony przez płatnika publicznego związany z finansowaniem fludarabiny również będzie wynikać z ceny leku określonej na podstawie danych z odnalezionych przetargów.

Tabela 20.
Cena cyklofosfamidu i fludarabiny

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Cyklofosfamid					
[74]	1000 mg	1 fiolka	400	22 645,44 zł	0,06 zł
[75]	1000 mg	1 fiolka	2500	142 900,00 zł	0,06 zł
[76]	1000 mg	1 fiolka	3000	171 493,20 zł	0,06 zł
[77]	1000 mg	1 fiolka	3000	168 120,00 zł	0,06 zł
[78]	200mg	1 fiolka	250	2 881,50 zł	0,06 zł
[78]	1000 mg	1 fiolka	770	44 429,00 zł	0,06 zł
Średnia ważona cena					0,06 zł
Limit finansowania					0,06 zł
Fludarabina					
[74]	50 mg	1 fiolka	100	14 883,70 zł	2,98 zł
[79]	50 mg	1 fiolka	42	27 216,00 zł	12,96 zł
[77]	50 mg	1 fiolka	1500	214 650,00 zł	2,86 zł
[78]	50 mg	1 fiolka	40	6 808,32 zł	3,40 zł
Średnia ważona cena za mg					3,13 zł
Limit finansowania					Brak danych

Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej obliczono przy uwzględnieniu powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej 1,79 m² (por. rozdz. 3.1).

Tabela 21.
Koszt cyklofosfamidu i fludarabiny stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®

Substancja	Dawka	Liczba dni stosowania	Koszt płatnika za mg	Koszt na pacjenta leczonego AXI-CEL
Cyklofosfamid	500 mg/m ² p.c.	3	0,06 zł	152,61 zł
Fludarabina	30 mg/m ² p.c.	3	3,13 zł	504,02 zł
Łączny koszt				656,63 zł

Przyjęto, że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Wycenę świadczenia za osobodzień zaczerpnięto z zarządzenia nr 206/2020/DGL [17].

Tabela 22.
Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu	Koszt na pacjenta leczonego AXI-CEL
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	668,43	1,00 zł	2005,29 zł

Koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej wynosi zatem 2661,92 zł. W obliczeniach uwzględniono większą liczbę pacjentów, którzy przeszli chemioterapię limfodeplecyjną, ale nie otrzymali infuzji produktem Yescarta® - 110 na 108 pacjentów (por. rozdz. 3.5.1). W związku z tym całkowity koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej wynosi 2711,21 zł.

W badaniu dla AXI-CEL CRS wystąpił u 93% pacjentów, przy czym u 11% pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego. Inne zdarzenia niepożądane stopnia przynajmniej 3. zaistniały w trakcie leczenia u znacznej części pacjentów (>20%) to: niedokrwistość (46%), neutropenia (39%), gorączka neutropeniczna (33%), małopłytkowość (24%) i encefalopatia (23%). Łącznie poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*) stopnia ciężkości ≥3. wystąpiły u 55% pacjentów leczonych z zastosowaniem AXI-CEL [2]. Większość z tych działań wystąpiła w niedługim czasie od infuzji AXI-CEL [61], więc w analizie założono, że koszt ich leczenia zostanie uwzględniony w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL.

W celu oszacowania kosztów hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL przeanalizowano obowiązujący katalog świadczeń NFZ w rodzaju leczenie szpitalne. Nie zidentyfikowano świadczenia dokładnie odpowiadającego analizowanym procedurom.

Zidentyfikowano świadczenie z katalogu produktów do sumowania NFZ Przetoczenia limfocytów dawcy (DLI) [80] oraz raport taryfikacyjny AOTMiT z 2016 roku w sprawie ustalenia taryfy dla tego świadczenia [14] (opisany we wcześniejszej części rozdziału). Zgodnie z aktualną wyceną ww. świadczenia koszt wykonania procedury przetoczenia limfocytów dawcy wynosi 1 437,45 zł. Wymieniony koszt nie uwzględnia jednak kosztów podania chemioterapii limfodeplecyjnej ani leczenia potencjalnych zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia.

W obrębie świadczeń NFZ, których wycena obejmuje wykonanie tego typu procedur, zidentyfikowano świadczenia hospitalizacji rozliczanych grupami JGP: S02, S03 i S21. Uznano, że wycena grupy S21 *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych* także nie jest odpowiednia dla rozważanego świadczenia, gdyż oprócz chemioterapii kondycjonującej i podania pacjentowi materiału obejmuje pobranie, oczyszczanie i zamrażanie materiału. Koszt tych działań (oraz pozostałych działań wykonanych na materiale pobranym od pacjenta) w przypadku terapii AXI-CEL został uwzględniony w koszcie produktu Yescarta®.

Biorąc pod uwagę informacje o czasie trwania hospitalizacji w ChPL dla Yescarta® (wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu dla AXI-CEL byli hospitalizowani w celu obserwacji przez co najmniej 7 dni po infuzji produktu Yescarta®), przyjęto, że koszt hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL (leczenie ewentualnego CRS bądź innych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem AXI-CEL) mógłby odpowiadać średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupami:

- S03 - *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*, dla której ograniczenie czasu hospitalizacji wynosi od 1 do 11 dni oraz
- S02 - *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni*, dla której czas hospitalizacji wynosi więcej niż 10 dni.

W obliczeniach dla 55% pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , i którzy w związku z tym najpewniej będą wymagali dłuższej hospitalizacji (w tym z powodu wystąpienia CRS), przypisano koszt odpowiadający średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą S02, pozostałym pacjentom przypisano koszt średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2019 roku rozliczonej grupą S03. Należy jednak mieć na uwadze, że prawdopodobnie przeważająca część hospitalizacji będzie rozliczona grupą S02 ze względu na chęć dłuższego monitorowania pacjenta, jak i rozliczenia hospitalizacji po wyższej stawce. W związku z powyższym w analizie wrażliwości założono, że koszt hospitalizacji związanej z infuzją AXI-CEL będzie odpowiadać średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2019 roku rozliczonej grupą S02 i będzie wynosić 27 789,24 zł (scenariusz K-1).

Tabela 23.
Koszt związany z podaniem AXI-CEL – analiza podstawowy

Grupa JGP	Odsetek pacjentów, którym przypisano dany koszt (odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .)	Średnia wartość hospitalizacji
S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	54,6%	27 789,24 zł
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	45,4%	5 705,31 zł
Średni koszt związany z podaniem AXI-CEL		17 769,68 zł

W momencie wystąpienia CRS stopnia ≥ 3 . pacjentowi podaje się tocilizumab w dawce 8 mg/kg masy ciała dożylnie przez 1 godzinę, maksymalnie 4 dawki. TOC jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, tzn. w innym wskazaniu niż analizowane. Koszt terapii tym lekiem nie będzie zatem ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL. Stąd koniecznym jest uwzględnienie dodatkowo kosztów terapii TOC. W celu oszacowania kosztu TOC zastosowanego w ocenianej populacji chorych porównano ceny za 1mg leku wyznaczone w oparciu o dane z odnalezionych przetargów oraz aktualnie obowiązujący wykaz leków refundowanych [16]. W obliczeniach uwzględniono niższą z cen, tj. uzyskaną na podstawie przetargów. Następnie wyznaczono koszt 4 dawek TOC (zgodnie z zapisami ChPL Yescarta®) przy uwzględnieniu średniej masy ciała pacjenta w ocenianej populacji chorych (por. rozdz. 3.1). Założono tym samym, że koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS i w obrębie wskazań, w których jest on obecnie refundowany w Polsce, jest taki sam. Uzyskany koszt TOC stosowanego w ocenianej populacji chorych przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Cena tocilizumabu

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[81]	400 mg/20 ml	1 fiolka	50	73 583,50 zł	3,68 zł
[82]	80 mg/ml	1 fiolka	24	725 872,52 zł	3,20 zł
	200 mg/10 ml	1 fiolka	12		
	400 mg/20 ml	1 fiolka	12		
	162 mg/ml	1 fiolka	336		
[83]	80 mg/4 ml	1 fiolka	380	406180,87 zł	3,68 zł
	400 mg/20 ml	1 fiolka	200		
Średnia ważona cena					3,37 zł
Limit finansowania					4,78 zł

Tabela 25.
Koszt terapii TOC związany z podaniem AXI-CEL

Terapia	Dawka	Maksymalna liczba dawek	Koszt płatnika		Koszt TOC na pacjenta leczonego AXI-CEL
			za mg TOC	za 4 dawki TOC	
TOC	8 mg/kg m.c.	4	3,37 zł	8 931,04 zł	1 149,54 zł

Koszt wyznaczono przy założeniu średniej powierzchni ciała 82,70 kg.

Oszacowany średni koszt, jaki NFZ ponosi w związku z procedurą podania produktu Yescarta® u jednego pacjenta, wynosi 21 630,43 zł. Oszacowany koszt naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 26.
Koszt związany z podaniem AXI-CEL – koszt jednorazowy w momencie infuzji

Koszt	Wartość
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	2711,21 zł
Koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS	1149,54 zł
Pozostałe koszty związane z podaniem produktu Yescarta®	17 769,68 zł
Koszt związany z podaniem AXI-CEL	21 630,43 zł

3.5.1.5. Koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL

Zgodnie z zapisami proponowanego projektu PL po infuzji CAR-T:

- należy monitorować pacjentów codziennie przez pierwsze 10 dni pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego zespołu uwalniania cytokin (CRS),
- w przypadku podejrzenia i/lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: CRP, ferrytyna, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi),
- po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz,
- co najmniej dwa razy w tygodniu w ciągu pierwszych dwóch tygodni od podania AXI-CEL, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej, wykonać morfologię krwi obwodowej i badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity),

oraz

- należy monitorować skuteczność terapii co 3 miesiące z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT przez okres 12 miesięcy.

Zgodnie z informacjami z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Yescarta® lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. W analizie przyjęto, że badania wykonane do 10 dni po podaniu AXI-CEL rozliczane będą w ramach hospitalizacji. W ciągu pierwszych dwóch tygodni od podania AXI-CEL, co najmniej dwa razy w tygodniu (czyli co najmniej 4 razy w przeciągu 14

dni) powinno wykonywać się morfologię krwi obwodowej i badania biochemiczne, przyjmując że pacjent jest hospitalizowany 10 dni od momentu podania AXI-CEL, badania te wykonywane po raz czwarty będą odbywać się po zakończeniu hospitalizacji. W związku z powyższym, założono że w pierwszym roku monitorowania pacjenta, jednorazowo będą naliczane koszty powyższych badań, które rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 2-typu.

W proponowanym PL nie określono w jaki sposób należy monitorować pacjentów w kolejnych latach po podaniu AXI-CEL aż do momentu wystąpienia progresji choroby. Zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano wizyty kontrolne powinny odbywać się co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a następnie raz w roku. Kontrolne wykonywanie badania PET nie jest wskazane [84], pomocne może okazać się natomiast wykonanie tomografii komputerowej. Założono, że wizyty kontrolne w odbywają się zgodnie ze schematem opisanym powyżej. Podczas wizyt kontrolnych wykonywane są te same badania, co w pierwszym roku po podaniu AXI-CEL, przy czym zamiast badania PET wykonywana jest CT.

Wycenę punktu dla świadczeń PET i CT przyjęto jako średnią wartość punktu dla odpowiednich produktów kontraktowych z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2020 rok ważony wielkościami kontraktów na ten produkt.

Tabela 27.
Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt płatnika na pacjenta leczonego AXI-CEL
5.30.00.0000014	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,05 zł	78,83 zł
5.10.00.0000103	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2795,42	0,97 zł	3379,55 zł
5.10.00.0000104	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4141,63		
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171	0,98 zł	348,38 zł
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277		
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	351		
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192		
5.03.00.0000095	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320		
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415		
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233		
5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274		

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt płatnika na pacjenta leczonego AXI-CEL
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436		
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481		
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491		
5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564		
5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	424		

Koszty monitorowania pacjenta po podaniu AXI-CEL naliczane do wystąpienia progresji choroby zamieszczono poniżej.

Tabela 28.
Koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL uwzględnione w analizie

Czas po infuzji AXI-CEL	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	Miesięczny koszt NFZ
1. rok	4	13 597,04 zł	1 133,09 zł
2. rok	4	1 393,51 zł	116,13 zł
Lata 3–5	2	696,75 zł	58,06 zł
Kolejne lata	1	348,38 zł	29,03 zł

3.5.1.6. Koszty leczenia po progresji choroby

W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji, pacjenci leczeni dotychczas AXI-CEL otrzymają substancje składające się na SoC. Koszty leczenia po progresji obejmują koszty substancji, ich podania i monitorowania leczenia. Założono, że chemioterapia jest stosowana maksymalnie przez 4 cykle, a monitorowanie leczenia odbywa się w sposób ciągły. Oszacowania kosztów leczenia po progresji choroby i ich wyniki szczegółowo opisano w rozdz. 3.5.2.

3.5.1.7. Koszty związane z procedurą allo-SCT

Zgodnie z wynikami badania ZUMA-1 przyjęto, że 3% pacjentów leczonych AXI-CEL otrzyma allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *Allogenic Stem Cell Transplantation*). Koszty związane z przeprowadzeniem procedury allo-SCT, na które składają się koszty diagnostyki dawcy, przeszczepienia i monitorowania po przeszczepie, zostały opisane szczegółowo w rozdz. 3.5.4.

Koszt związany z procedurą allo-SCT przypadający na 1 pacjenta w ramieniu AXI-CEL oszacowano na 6296,61 zł.

3.5.2. Koszty terapii standardowej

Aktualnie w Polsce pacjenci z populacji docelowej poddawani są leczeniu ratunkowemu z wykorzystaniem terapii standardowej (SoC) obejmującej liczne schematy chemioterapii [1]. Ze względu na różnorodność dostępnych chemioterapeutyków, przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni z wykorzystaniem substancji wskazanych jako wchodzące w skład SoC w analizie ekonomicznej dla leku Pixuvri [53], w której rozważano zbliżoną do docelowej populację chorych. Autorzy tego opracowania wskazali monoterapie następującymi chemioterapeutykami: etopozyd i.v., gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna, rytuksymab, winorelbina, mitoksantron. Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia wymienionych substancji w ramach SoC przyjęto jednakowe udziały.

3.5.2.1. Koszty terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Pixuvri określono schematy dawkowania poszczególnych substancji [53]. W analizie przyjęto, że SoC jest stosowana maksymalnie przez 4 cykle [85]. Wartości uwzględnione w analizie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Dawkowanie substancji składających się na SoC

Substancja	Dawka na cykl	Podanie na cykl	Długość cyklu
Etopozyd i.v.	100 mg/m ² p.c.	1., 2., 3., 4., 5. dzień	28 dni
Gemcytabina	1250 mg/m ² p.c.	1., 8., 15., dzień	28 dni
Ifosfamid	3000 mg/m ² p.c.	1., 2., dzień	28 dni
Oksaliplatyna	100 mg/m ² p.c.	1. dzień	21 dni
Rytuksymab	375 mg/m ² p.c.	1., 8., 15. dzień w pierwszym cyklu, 1. dzień w kolejnym	21 dni
Winorelbina	30 mg/m ² p.c.	1., 8., 15., 22. dzień	28 dni
Mitoksantron	14 mg/m ² p.c.	1. dzień	21 dni

Powyższe wartości odnoszą się do jednego cyklu stosowania danej substancji

Cenę gemcytabiny, oksaliplatyny, rytuksymab, winorelbiny oraz etopozydu w postaci dożylniej przyjęto na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [86]. W analizie przyjęto średni realny koszt tych substancji czynnych na podstawie danych ze listopad 2020 r. (ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane). Koszt mitoksantronu zaczerpnięto z Zarządzenia nr 56/2020/DGL [87].

Tabela 30.
Koszt substancji czynnych na podstawie danych NFZ

Kod świadczenia	Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Koszt jednostki
5.08.10.0000024	Etopozyd	pozajelitowo	1 mg	0,1693 zł
5.08.10.0000030	Gemcytabina	pozajelitowo	1 mg	0,0479 zł
5.08.10.0000049	Oksaliplatyna	pozajelitowo	1 mg	0,5341 zł
5.08.10.0000055	Rytuksymab	pozajelitowo	1 mg	4,0132 zł
5.08.10.0000063	Winorelbina	pozajelitowo	1 mg	2,0938 zł
5.08.10.0000088	Mitoksantron	pozajelitowo	1 mg	11,3400 zł

Cenę ifosfamidę w pierwszej kolejności oszacowano w oparciu o przetargi. Średnią cenę za mg obliczono jako średnią ważoną liczbą mg będących przedmiotem poszczególnych przetargów. Otrzymaną cenę jednostkową porównano następnie z limitem finansowania przez NFZ, zgodnie z obowiązującym WLR. W obliczeniach uwzględniono niższą z cen (na podstawie przetargów).

Tabela 31.
Cena ifosfamidę

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[79]	1000 mg	1 fiolka	16	2 003,79 zł	0,13 zł
[79]	2000 mg	1 fiolka	44	9 958,29 zł	0,11 zł
[75]	2000 mg	1 fiolka	500	113 160,00 zł	0,11 zł
[88]	1000 mg	1 fiolka	200	67 934,16 zł	0,11 zł
[88]	2000 mg	1 fiolka	200		
[76]	2000 mg	1 fiolka	800	174 268,80 zł	0,11 zł
[81]	2000 mg	1 fiolka	350	77 668,50 zł	0,11 zł
[78]	1000 mg	1 fiolka	16	1 984,61 zł	0,12 zł
[78]	2000 mg	1 fiolka	44	9 862,78 zł	0,11 zł
Średnia ważona cena					0,11 zł
Limit finansowania					0,11 zł

Koszt terapii standardowej wyznaczono przy uwzględnieniu schematów dawkowania przedstawionych powyżej, kosztów jednostkowych oraz średniej powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej 1,79 m² (por. rozdz. 3.1).

Tabela 32.
Koszty terapii SoC

Substancja	Cena z mg	Koszt NFZ – 1. cykl modelu	Koszt NFZ – kolejne cykle modelu
Etopozyd i.v.	0,17 zł	164,69 zł	164,69 zł
Gemcytabina	0,05 zł	349,54 zł	349,54 zł

Substancja	Cena z mg	Koszt NFZ – 1. cykl modelu	Koszt NFZ – kolejne cykle modelu
Ifosfamid	0,11 zł	1 298,34 zł	1 298,34 zł
Oksaliplatyna	0,53 zł	138,56 zł	138,56 zł
Rytuksymab	4,01 zł	11 713,36 zł	3 904,45 zł
Winore bina	2,09 zł	488,90 zł	488,90 zł
Mitoksantron	11,34 zł	411,89 zł	411,89 zł
Średni koszt terapii SoC		2 080,75 zł	965,20 zł

3.5.2.2. Koszty podania

Przyjęto, że podanie leków z katalogu chemioterapii w postaci iniekcji odbywać się będzie w ramach hospitalizacji. Jednostkowe koszty podania w postaci iniekcji zaczerpnięto z zarządzenia nr 206/2020/DGL [17]. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów podania poszczególnych schematów SoC w postaci iniekcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii w postaci iniekcji

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A ^a	389,92		389,92 zł
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie 1-4 dni	668,43	1,00 zł	668,43 zł
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie >4 dnia	612,73		612,73 zł

Średni koszt podania leków w ramach terapii SoC zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Koszt podania SoC

Substancja	Liczba podań na miesiąc	Tryb hospitalizacji związanej z podaniem	Koszt NFZ – 1. cykl modelu	Koszt NFZ – kolejne cykle modelu
Etopozyd i.v.	5,43	Hospitalizacja 5-dniowa	3 509,59 zł	3 509,59 zł
Gemcytabina	3,26	Hospitalizacja jednego dnia	1 270,72 zł	1 270,72 zł
Ifosfamid	2,17	Hospitalizacja 2-dniowa	1 452,24 zł	1 452,24 zł
Oksaliplatyna	1,45	Hospitalizacja jednego dnia	564,77 zł	564,77 zł
Rytuksymab	4,35 w 1. miesiącu, 1,45 kolejne miesiące	Hospitalizacja jednego dnia	6 777,18 zł	2 259,06 zł
Winorelbina	4,35	Hospitalizacja jednego dnia	1 694,30 zł	1 694,30 zł

Substancja	Liczba podań na miesiąc	Tryb hospitalizacji związanej z podaniem	Koszt NFZ – 1. cykl modelu	Koszt NFZ – kolejne cykle modelu
Mitoksantron	1,45	Hospitalizacja jednego dnia	564,77 zł	564,77 zł
Średni koszt podania SoC			2 261,94 zł	1 616,49 zł

3.5.2.3. Koszty monitorowania

Założono, że monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia 206/2020/DGL [17]). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Koszt ten naliczany jest pacjentom w sposób ciągły do momentu wystąpienia progresji.

Tabela 35.
Koszt monitorowania terapii SoC

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba wizyt na rok	Miesięczny koszt NFZ
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	6	135,20 zł

3.5.2.4. Koszty leczenia po progresji choroby

Ze względu na aktualny brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ocenianej populacji chorych, w modelu przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby pacjenci leczeni dotychczas SoC ponownie zostaną poddani terapii SoC (ale innym schematem chemioterapii spośród uwzględnionych w SoC). W koszcie SoC uwzględniono koszty leków, ich podania oraz monitorowania leczenia, przy czym koszt terapii oraz koszt związany z jej podaniem naliczany jest maksymalnie przez 4 cykle, natomiast koszt monitorowania w każdym cyklu (por. rozdz. 3.5.2).

Alternatywnie rozważono wariant, w którym pacjenci leczeni SoC po wystąpieniu progresji są monitorowani i otrzymują jedynie leczenie przeciwbólowe (scenariusz K-2). Leczenie przeciwbólowe jest oparte na schemacie drabiny analgetycznej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). Odnaleziono badanie Mucha 2003 [89], w którym raportowano dane dotyczące 40 pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi leczonych w Hospicjum Stacjonarnym w Białymstoku. Obserwacje powyższej populacji prowadzono od momentu włączenia do badania w okresie 01.07.2002 - 01.12.2002 aż do zgonu pacjenta (n=36) lub momentu utraty kontaktu z pacjentem (n=4). Wśród badanych pacjentów 90% (36 z 40 osób) wymagało leczenia przeciwbólowego w czasie prowadzenia obserwacji, w tym 75% (30 z 40 osób) skarżyło się na ból już w momencie przyjęcia do hospicjum. Informacje na temat dokładnych udziałów poszczególnych preparatów przeciwbólowych zastosowanych zgodnie z drabiną analgetyczną WHO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Rodzaje i czas trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Stosowane leki przeciwbólowe	Liczba osobodni	Odsetek
I	NLPZ i/lub paracetamol	91/784	11,60%
II	Tramadol + NLPZ i/lub paracetamol	267/784	34,10%
III	Silne opioidy + NLPZ i/lub paracetamol	426/784	54,30%

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Pacjenci leczeni przeciwbólowo zgodnie z zasadami I stopnia drabiny analgetycznej WHO przez cały okres terapii otrzymywali analgetyki nieopiodowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne w kombinacji z paracetamolem lub każdy z nich osobno). W analizie założono, że okres stosowania każdego z podanych schematów (NLPZ, paracetamol, NLPZ + paracetamol) stanowił 1/3 całego czasu leczenia. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami II stopnia drabiny WHO oprócz schematów leczenia przeciwbólowego wykorzystywanego przez pacjentów w I stopniu drabiny otrzymali dodatkowo słaby opioid (tramadol). Założono również, iż okres stosowania każdego z rozważanych schematów (NLPZ + tramadol, paracetamol + tramadol, NLPZ + paracetamol + tramadol) stanowił 1/3 czasu leczenia w tej grupie chorych. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami III stopnia drabiny WHO otrzymywali silne opioidy (morfinę lub fentanyl stosowany przezskórnie) w połączeniu z kombinacją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamolem lub z każdym z tych analgetyków nieopiodowych osobno (okresy stosowania tych schematów określono analogicznie jak w przypadku I i II stopnia drabiny analgetycznej WHO). Z powodu braku możliwości dokładnego oszacowania odsetka osób otrzymujących morfinę oraz fentanyl, założono że połowa pacjentów otrzymywała morfinę, a druga połowa fentanyl.

W celu oszacowania miesięcznego kosztu terapii przeciwbólowej obliczono średni koszt za 1 DDD w przypadku NLPZ, za tabletkę w przypadku produktów zawierających tramadol + paracetamol, za 1 dawkę fentanylu wynoszącą 75 µg/h oraz za 1 mg w przypadku pozostałych leków wykorzystywanych w terapiach przeciwbólowych (paracetamol, tramadol, morfina) na podstawie przetargów oraz aktualnego wykazu leków refundowanych [16]. Przyjęto, że płatność za leki w całości pokrywa NFZ.

Zbiorne wyniki przeprowadzonych obliczeń zawierające średnie ceny za jednostki poszczególnych substancji używanych w terapiach przeciwbólowych, przeciętny koszt dzienny poszczególnych terapii z drabiny analgetycznej WHO, a także oszacowany dzienny koszt terapii przeciwbólowej w hospicjum domowym przedstawiają poniższe tabele (Tabela 37 – Tabela 38).

Tabela 37.

Średnie ceny za jednostkę substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym

Substancja czynna	Jednostka	Koszt NFZ
Paracetamol	1 mg	0,004 zł
Tramadol	1 mg	0,007 zł

Substancja czynna	Jednostka	Koszt NFZ
Tramadol + paracetamol	1 tabletki (37,5 mg + 325 mg)	0,219 zł
Morfina	1 mg	0,018 zł
Fentanyl	1 plaster (75 µg/h)	14,960 zł
Diklofenak	1 DDD (100 mg)	0,328 zł
Ketoprofen	1 DDD (150 mg)	0,305 zł
Ibuprofen	1 DDD (1200 mg)	0,178 zł
Naproksen	1 DDD (500 mg)	0,277 zł

Tabela 38.
Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta z podziałem na poszczególne stopnie drabiny analgetycznej WHO

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Rodzaj terapii	Dawkowanie	Dzienny koszt za jednostkę	Udział w obrębie stopnia WHO	Średni koszt dzienny
I stopień WHO	NLPZ	1 LDD	0,27 zł	33,33%	7,43 zł
	Paracetamol	3000 mg	10,87 zł	33,33%	
	NLPZ+paracetamol	1 LDD + 3000 mg	11,14 zł	33,33%	
II stopień WHO	Tramadol+NLPZ	300 mg + 1 LDD	2,19 zł	33,33%	1,99 zł
	Tramadol+paracetamol	8 tabletek (300 mg + 2600 mg)	1,75 zł	33,33%	
	Tramadol+NLPZ+paracetamol	300 mg + 2600 mg + 1 LDD	2,02 zł	33,33%	
III stopień WHO	Morfina / fentanyl + NLPZ	37,5 mg / 75µg/h + 1 LDD	3,11 zł	33,33%	10,26 zł
	Morfina / fentanyl + paracetamol	37,5 mg / 75µg/h + 3000 mg	13,71 zł	33,33%	
	Morfina / fentanyl + NLPZ + paracetamol	37,5 mg / 75µg/h + 1 LDD + 3000 mg	13,98 zł	33,33%	

Miesięczny koszt leczenia po progresji choroby uwzględniony w ramach analizy wrażliwości (scenariusz K-2) zaprezentowano w tabeli poniżej. Nie uwzględniono innych kosztów związanych z leczeniem po progresji, co zważając przebieg krzywej PFS jest założeniem konserwatywnym.

Tabela 39.
Miesięczny koszt leczenia po progresji – analiza wrażliwości

Schemat	Koszt NFZ
Monitorowanie	135,20 zł
Leki	216,60 zł
Łącznie	351,80 zł

3.5.2.5. Koszty związane z procedurą allo-SCT

W przypadku terapii SoC uwzględniono możliwość przeprowadzenia procedury allo-SCT. Częstość wykonania procedury jest zależna jest od przyjętego wariantu wykorzystania danych o efektywności SoC z badania SCHOLAR-1 i wynosi:

- 28,56% w scenariuszu podstawowym oraz scenariuszu E-8,
- 0% w scenariuszu E-7 (pacjenci poddani allo-SCT zostali wykluczeni z analizy danych).

Koszty związane z przeprowadzeniem procedury allo-SCT, na które składają się koszty diagnostyki dawcy, przeszczepienia i monitorowania po przeszczepie zostały opisane szczegółowo w rozdz. 3.5.4.

W wariancie podstawowym analizy ten oszacowano na 64 739,20 zł, zaś w wariancie E-7 wynosi 0 zł.

3.5.3. Koszty terapii TIS

Terapia TIS nie jest obecnie finansowana w rozważanym wskazaniu w Polsce. Na potrzeby obliczeń dla porównania AXI-CEL z TIS przyjęto, że produkt Kymriah będzie stosowany w ramach proponowanego PL, analogicznie do zasad przyjętych dla produktu Yescarta®.

W analizie uwzględniono następujące koszty u pacjentów leczonych z zastosowaniem produktu Kymriah:

- koszty produktu Kymriah,
- koszty kwalifikacji do PL,
- koszty pobrania limfocytów T (w tym koszty diagnostyki),
- koszty infuzji produktu Kymriah (w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych),
- koszty monitorowania pacjenta po infuzji,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzanego w następstwie terapii TIS.

W badaniu dla TIS część pacjentów została poddana procedurze leukaferazy, a planowane podanie TIS nie doszło do skutku. W przypadku terapii TIS nie u wszystkich pacjentów wymagane jest zastosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej. W związku z tym w analizie uwzględniono mnożniki dla kosztów tych procedur oraz kosztu kwalifikacji do PL, mające na celu uwzględnienie potencjalnej konieczności ich poniesienia u większej liczby pacjentów niż liczba pacjentów ostatecznie poddawanych terapii TIS w badaniu. Mnożniki uwzględnione w analizie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Ekspozycja na leczenie w badaniu JULIET

Procedura	n/N	Mnożnik
Koszt kwalifikacji do PL		Jak dla leukaferazy

Procedura	n/N	Mnożnik
Leukaferesa	167/115	1,45
Chemioterapia limfodeplecyjna	103/111 ^a	0,93

N – liczba pacjentów, którzy otrzymali infuzję TIS, n – liczba pacjentów, u których wykonano daną procedurę w badaniu

a) niższa liczba pacjentów, którzy otrzymali TIS (111 zamiast 115 jak w przypadku danych dla leukaferesy) wynika z wykorzystania danych z badania dla krótszego okresu obserwacji

3.5.3.1. Koszt produktu Kymriah

Cenę produktu Kymriah zaczerpnięto z opracowania AOTMiT w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) [90]. W opracowaniu AOTMiT zaprezentowano ceny brutto leku Kymriah wskazane w rekomendacjach SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) oraz G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*), które wynoszą odpowiednio 1 596 829 zł oraz 1 544 744 zł. W analizie uwzględniono niższą z podanych cen równą 1 544 744 zł.

3.5.3.2. Koszty kwalifikacji do PL

Na potrzeby obliczeń dla porównania AXI-CEL z TIS przyjęto, że produkt Kymriah będzie stosowany w ramach proponowanego PL, analogicznie do zasad przyjętych dla produktu Yescarta®. Założono, że w ramach kwalifikacji do leczenia TIS będą wykonywane te same badania co w przypadku kwalifikacji do leczenia AXI-CEL. Oszacowanie kosztu tych badań szczegółowo opisano w rozdz. 3.5.1.2.

3.5.3.3. Koszt pobrania limfocytów T

TIS, podobnie jak AXI-CEL, jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z własnych zmodyfikowanych białych krwinek pacjenta i przeznaczony do jednorazowego podania (w infuzji dożylniej). Celem przygotowania swoistego dla danego pacjenta leczenia TIS (docelową infuzję TIS) od pacjenta pobiera się limfocyty T w procesie leukaferesy. Przyjęto, że koszt przeprowadzenia leukaferesy w celu wykonania infuzji TIS będzie taki sam, jak koszt naliczany w ramieniu AXI-CEL, tj. będzie obejmował koszt przeprowadzenia leukaferesy (4 694,16 zł; Tabela 19).

3.5.3.4. Koszt infuzji produktu Kymriah

Zgodnie z ChPL przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej składającej się z fludarabiny w dawce 25 mg/m² p.c. oraz cyklofosfamidu w dawce 250 mg/m² p.c. [91]. Ceny jednostkowe leków zamieszczono w rozdziale 3.5.1.4. Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej obliczono przy uwzględnieniu powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej 1,79 m² (por. rozdz. 3.1).

Tabela 41.
Koszt cyklofosfamidu i fludarabiny stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Kymriah

Substancja	Dawka	Liczba dni stosowania	Koszt płatnika za mg	Koszt na pacjenta leczonego TIS
Cyklofosfamid	250 mg/m ² p.c.	3	0,06 zł	76,31 zł
Fludarabina	25 mg/m ² p.c.	3	3,13 zł	420,02 zł
Łączny koszt				496,32 zł

Przyjęto, że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Wycenę świadczenia zaczerpnięto z zarządzenia nr 206/2020/DGL [17].

Tabela 42.
Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Kymriah

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt na pacjenta leczonego TIS
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	668,43	1,00 zł	2 005,29 zł

Całkowity koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej podawanej przed infuzją TIS wynosi zatem 2 501,61 zł.

Zgodnie z wynikami badania JULIET ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 65% pacjentów leczonych TIS (72/111 pacjentów). Podobnie jak w przypadku terapii AXI-CEL pacjentom, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy w związku z tym najpewniej będą wymagali dłuższej hospitalizacji (w tym z powodu wystąpienia CRS), przypisano koszt odpowiadający średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą S02, pozostałym pacjentom przypisano koszt średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą S03. W przypadku TIS – podobnie jak w przypadku terapii AXI-CEL - również należy mieć na uwadze, że prawdopodobnie przeważająca część hospitalizacji będzie rozliczona grupą S02 ze względu na chęć dłuższego monitorowania pacjenta, jak i rozliczenia hospitalizacji po wyższej stawce. W związku z powyższym w analizie wrażliwości założono, że koszt hospitalizacji związanej z infuzją TIS będzie odpowiadać średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą S02 i będzie wynosić 27 789,24 zł (scenariusz K-1).

Tabela 43.
Koszt związany z podaniem TIS – wariant podstawowy

Grupa JGP	Odsetek pacjentów, którym przypisano dany koszt (odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3.)	Średnia wartość hospitalizacji
S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	64,9%	27 789,24 zł
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	35,1%	5 705,31zł

Grupa JGP	Odsetek pacjentów, którym przypisano dany koszt (odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .)	Średnia wartość hospitalizacji
Średni koszt związany z podaniem TIS		20 030,02 zł

W momencie wystąpienia CRS stopnia ≥ 3 . pacjenci podaje się tocilizumab w dawce 8 mg/kg masy ciała dożylnie przez 1 godzinę, maksymalnie 4 dawki. W badaniu JULIET CRS stopnia co najmniej 3. wystąpił u 21,6% pacjentów. Koszt leczenia CRS po infuzji TIS zamieszczono poniżej.

Tabela 44.
Koszt terapii TOC związany z podaniem TIS

Terapia	Dawka	Maksymalna liczba dawek	Koszt płatnika		Koszt TOC na pacjenta leczonego TIS
			za mg TOC	za 4 dawki TOC	
TOC	8 mg/kg m.c.	4	3,37 zł	8931,04 zł	1 931,04 zł

Koszt wyznaczono przy założeniu średniej powierzchni ciała 82,70 kg.

Oszacowany średni koszt, jaki NFZ ponosi w związku z procedurą podania produktu Kymriah u jednego pacjenta, wynosi 24 462,67 zł. Oszacowany koszt naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 45.
Koszt związany z podaniem TIS

Koszt	Wartość
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	2 501,61 zł
Koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS	1 931,04 zł
Pozostałe koszty związane z podaniem produktu Kymriah	20 030,02 zł
Koszt związany z podaniem TIS	24 462,67 zł

3.5.3.5. Koszty monitorowania pacjenta po infuzji TIS

Ze względu na zbliżony sposób działania TIS oraz AXI-CEL założono, że podczas monitorowania pacjenta po infuzji wykonywane są identyczne procedury. Stąd koszty monitorowania w 1. i kolejnych latach są takie same jak w ramieniu AXI-CEL. Koszty monitorowania pacjenta po podaniu TIS naliczane do wystąpienia progresji choroby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Koszty monitorowania pacjenta po infuzji TIS uwzględnione w analizie

Czas po infuzji TIS	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	Miesięczny koszt NFZ
1. rok	4	13 597,04 zł	1 133,09 zł
2. rok	4	1 393,51 zł	116,13 zł
Lata 3–5	2	696,75 zł	58,06 zł

Czas po infuzji TIS	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	Miesięczny koszt NFZ
Kolejne lata	1	348,38 zł	29,03 zł

3.5.3.6. Koszty leczenia po progresji choroby

W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji pacjenci leczeni dotychczas TIS otrzymają substancje składające się na SoC, podobnie jak założono w przypadku terapii AXI-CEL. Koszty leczenia po progresji obejmują koszty substancji, ich podania i monitorowania leczenia. Założono, że chemioterapia jest stosowana maksymalnie przez 4 cykle, a monitorowanie leczenia odbywa się w sposób ciągły. Oszacowania kosztów leczenia po progresji choroby i ich wyniki szczegółowo opisano w rozdz. 3.5.2.

3.5.3.7. Koszty związane z procedurą SCT

Zgodnie z wynikami badania JULIET przyjęto, że 5% pacjentów leczonych TIS otrzyma allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant*) oraz 1% pacjentów otrzyma autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT, ang. *Autologous Hematopoietic Cell Transplant*). Koszty związane z przeprowadzeniem procedury allo-SCT, na które składają się koszty diagnostyki dawcy, przeszczepienia i monitorowania po przeszczepie oraz koszt procedury auto-SCT zostały opisane szczegółowo w rozdz. 3.5.4.

Całkowity koszt związany z procedurą SCT przypadający na 1 pacjenta w ramieniu TIS oszacowano na 12 323,71 zł.

3.5.4. Koszty związane z allo-SCT i auto-SCT

Poniżej zamieszczono oszacowanie poszczególnych kategorii kosztowych związanych z przeprowadzeniem allo-SCT i auto-SCT.

3.5.4.1. Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy

Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 14/2021/DSOZ [18]. Oszacowany koszt przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt płatnika
5.52.01.0001479	Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 859	1,00 zł	1 859,00 zł

3.5.4.2. Koszty przeszczepienia allogenicznego

Koszt allo-SCT od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych określony został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2019 roku rozliczonej grupami JGP: S22 i S23 (dane za rok 2019) [15], jako średni koszt ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych wymienionymi grupami.

Tabela 48.
Koszt przeprowadzenia allo-SCT

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	154	145 371,14
S23 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	380	296 822,23 zł
Średni koszt		211 221,81 zł

W ramach wymienionych procedur poza opracowaniem materiału przeszczepu, przygotowaniem do przeszczepienia i wykonaniem zabiegu przeszczepienia szpiku finansowane jest również przygotowanie pacjenta do przeszczepienia od chwili przyjęcia do ośrodka przeszczepowego. W związku z tym średnia wartość hospitalizacji uwzględnia koszt terapii kondycjonującej podawanej do 5 dni przed wykonaniem allo-SCT.

Wymienione procedury obejmują także finansowanie leczenia pacjenta w ośrodku przeszczepowym w okresie do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia. Jednocześnie mediana długości hospitalizacji rozliczonej grupą S22 w 2016 roku wyniosła 38 dni, zaś grupą S23 – 43 dni [15]. Przyjęcie w obliczeniach średniej wartości hospitalizacji, w miejsce wyceny przypisanej do danej grupy, pozwala na uwzględnienie faktycznej długości hospitalizacji w analizie. Ponadto założono, że średnia wartość hospitalizacji uwzględnia także koszty leczenia immunosupresyjnego stosowanego w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi.

3.5.4.3. Koszty monitorowania

Założono, że po przeprowadzeniu procedury allo-SCT pacjenci są monitorowani przez 1 rok. W ramach monitorowania wykonywane są te same badania, co u pacjentów poddanych infuzji AXI-CEL (patrz. rozdz. 3.5.1). Roczny koszt monitorowania pacjenta po przeprowadzeniu u niego procedury allo-SCT przyjęty w modelu wynosi 13 597,04 zł.

3.5.4.4. Koszty przeszczepienia autologicznego

Koszt auto-SCT określony został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2019 roku rozliczonej grupą JGP S21 [15].

Tabela 49.
Koszt przeprowadzenia auto-SCT

Grupa JGP	Wartość hospitalizacji
S21 – Przeszczerpienie autologicznych komórek krwiotwórczych	57 159,82 zł

3.5.4.5. Podsumowanie kosztów związanych z procedurami SCT

Podsumowanie kosztów związanych z procedurami SCT zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 50.
Podsumowanie kosztów związanych z procedurą allo-SCT

Kategoria	Koszt płatnika
Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy	1 859,00 zł
Koszty przeprowadzenia allo-SCT	211 221,81 zł
Koszty monitorowania po allo-SCT	13 597,04 zł
Łącznie	226 677,86 zł

Tabela 51.
Podsumowanie kosztów związanych z procedurą auto-SCT

Kategoria	Koszt płatnika
Koszty przeprowadzenia auto-SCT	57 159,82 zł

3.6. Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Yescarta®

Terapia AXI-CEL (akcykabtagen cyloleucel, produkt leczniczy YESCARTA®) [92, 93] należy do nowej generacji spersonalizowanych immunoterapii przeciwnowotworowych określanych jako „produkt terapii genowej”. Polega na zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T) wiążących się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 (tj. skierowane przeciw CD19) i zdrowymi limfocytami B we krwi chorego.

AXI-CEL jest wytwarzany w wysoce zaawansowanym technologicznie, organizacyjnie i logistycznie oraz skomplikowanym procesie inżynieryjnym, który wymaga kooperacji wyspecjalizowanych placówek naukowych i laboratoriów angażujących wykwalifikowany personel medyczny i analityczny. Produkcja swoistych dla danego pacjenta limfocytów CAR-T anty-CD19 jest procedurą wieloetapową. Najpierw od pacjenta w procesie leukaferazy pobierane są limfocyty T. Uzyskany w ten sposób materiał następnie jest transportowany do centralnego zakładu przetwarzania i genetycznie modyfikowany w warunkach *ex vivo* metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (CAR). Żywotne limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane w celu uzyskania dawki dla pacjenta i po dostarczeniu do certyfikowanego ośrodka, w którym pacjent jest leczony, z powrotem

wprowadzane za pomocą infuzji do jego organizmu (po około 3–4 tygodniach), gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19.

Proponowana cena produktu Yescarta® obejmuje koszt wszelkich działań wykonanych od momentu przekazania limfocytów T pobranych od pacjenta w wyniku leukaferezy do momentu dostarczenia limfocytów CAR-T anty-CD19 do podania pacjentowi (w tym zamrożenie pobranych limfocytów T, ich genetyczną modyfikację i namnażanie żywych limfocytów CAR-T anty-CD19, a także transport limfocytów T i limfocytów CAR-T anty-CD19).

Nowotwory krwi, w leczeniu których stosuje się lek Yescarta, są uważane za rzadko występujące, dlatego 16 grudnia 2014 r. (w leczeniu DLBCL) i 9 października 2015 r. (w leczeniu PMBCL) Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) uznała lek Yescarta za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [94]. W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży nie będzie wysoka ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do zastosowania rozważanej terapii. Terapia AXI-CEL dodatkowo należy do grupy terapii spersonalizowanych, co oznacza, że jest przygotowywana indywidualnie dla danego pacjenta z jego własnych zmodyfikowanych białych krwinek i przeznaczona do jednorazowego zastosowania (infuzja dożylna) na potrzeby wyłącznie tego pacjenta, bez możliwości wykorzystania u innego chorego. Zindywidualizowany charakter analizowanej technologii uniemożliwia opracowanie wystandaryzowanej metody jej produkcji na szerszą skalę i zwiększenie dochodów producenta, które miałyby szansę zbilansować nakłady środków poniesionych przez producenta na wytworzenie innowacyjnej technologii.

W interpretacji wyników analiz ekonomicznych opracowanych dla technologii innowacyjnych, które jako pierwsze terapie o udowodnionej efektywności klinicznej są oceniane w danej populacji chorych, kluczowe wydaje się podkreślenie wpływu terapii alternatywnej. Porównanie terapii innowacyjnych z leczeniem standardowym o niskiej bądź wręcz znikomej skuteczności prowadzi do paradoksu, w którym oczekuje się, że innowacyjne i wysoce skuteczne leki powinny być refundowane po kosztach terapii, która - jak w przypadku niniejszej analizy - ma charakter paliatywny, a jego główną zaletą w odniesieniu do oceny opłacalności jest niski koszt. Niejednokrotnie w analizach ekonomicznych dla takich leków obserwuje się wręcz tym wyższy współczynnik kosztów-użyteczności dla ocenianej technologii, im dłuższe przeżycie pacjentów generuje, gdyż związane są z nim dodatkowe koszty, które nie występują w przypadku zastosowania terapii alternatywnej związanej z krótszym przeżyciem pacjentów.

W takich przypadkach podejście utylitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej i wymaganie od nowej technologii konkurowania o uzyskanie refundacji z technologiami stosowanymi w chorobach powszechnych przy uwzględnieniu współczynników kosztów-użyteczności nie jest uzasadnione. Oczekiwanie, że technologie te będą dostępne przy cenie umożliwiającej rywalizację na takich zasadach, prowadziłyby do sytuacji, w której żadna firma nie byłaby zainteresowana prowadzeniem i finansowaniem wieloletnich badań, a następnie wytwarzaniem i udostępnianiem innowacyjnych terapii, co z kolei mocno zahamowałoby rozwój medycyny i ograniczyło dostępność do leczenia nowymi lekami. Warto zwrócić uwagę, że świadomość ta istnieje wśród decydentów, o czym świadczy decyzja Ministerstwa Zdrowia o refundacji innowacyjnej terapii genowej lekiem Spinraza w chorobie rzadkiej

(rdzeniowy zanik mięśni) nawet pomimo uzyskania dla niej daleko wyższych współczynników kosztów-użyteczności niż prezentowane w niniejszej analizie ekonomicznej (współczynnik ICUR od 2 130 341 zł do 8 882 619 zł w wariancie bez RSS; wyniki przy uwzględnieniu RSS nie zostały opublikowane) [95].

Instytucje dokonujące oceny wartościującej raportu przygotowanego dla Yescarta powinny brać pod uwagę racjonalne argumenty i dane przedstawiane w uzasadnieniu ceny bez względu na stosunek kosztu do korzyści, który w przypadku leku sierocego ma ograniczone znaczenie. W Polsce jak do tej pory nie zostały wprowadzone instrumenty polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich i leków sierocych. Ustawa refundacyjna nie przewiduje żadnych odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. Należy jednak podkreślić, że już w 2014 roku Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [96] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęcie leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Od kilku lat trwają intensywne prace nad Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich, który ma ułatwić leczenie pacjentów dotkniętych tymi chorobami, w tym zwiększyć ich dostęp do procedur medycznych, usprawnić współpracę między lekarzami i innymi profesjonalistami medycznymi [97]. Równolegle opracowywana była nowelizacja ustawy refundacyjnej, obejmująca wdrożenie podejścia egalitarnego dla leków sierocych, w tym nowe zasady oceny opłacalności tych leków oparte o MCDA (wielokryterialną analizę decyzyjną), także w zakresie umożliwiającym wnioskowanie o refundacje nowych terapii genetycznych, takich jak np. CAR-T [97], a 20 października 2020 roku podpisana została przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej ustawa o Funduszu Medycznym, mającym na celu finansowo wspierać poszerzenie dostępu do nowoczesnych metod leczenia i leków zapewniających skuteczną diagnostykę i terapię, a także uzyskiwanie świadczeń opieki zdrowotnej, w szczególności przez dzieci oraz innych pacjentów cierpiących na choroby rzadkie i nowotworowe [98].

W kontekście ustalania i uzasadniania cen kluczowa wydaje się innowacyjność terapeutyczna, a zatem wartość kliniczna technologii medycznej dla pacjenta. Nową technologią medyczną określa się mianem innowacji terapeutycznej, gdy w danym wskazaniu nie było dotąd technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej (jest to pierwsza metoda leczenia o udowodnionej efektywności) lub nowa technologia (np. lek) jest istotnie bardziej skuteczna od stosowanego dotąd standardu.

Idealnie, gdy innowacja posiada naukowo udowodnioną efektywność wykazaną w wysokiej jakości randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym w stosunku do obowiązującego do tej pory standardu postępowania. [99] Jednakże w wielu jednostkach chorobowych, dla których aktualnie nie ma dostępnych skutecznych opcji terapeutycznych, EMA dopuszcza rejestrację na podstawie badań klinicznych o niższej jakości, jeśli potwierdzają one, że korzyści płynące z zastosowania terapii są większe niż ryzyko z nim związane.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL wśród pacjentów z DLBCL została oceniona w badaniu klinicznym ZUMA-1, które podobnie jak badania zidentyfikowane dla terapii alternatywnych (JULIET oraz SCHOLAR-1) przeprowadzono jako duże próby kliniczne obejmujące ponad 100 pacjentów. Uwzględnione badania charakteryzują się akceptowalną wiarygodnością w skali NICE (6-7/8 pkt.), stanowiąc tym samym podstawowe źródła danych odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Populacje tych badań w zakresie większości analizowanych charakterystyk były homogeniczne, a obserwowane nieznaczne różnice nie uniemożliwiają przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego tych technologii. Wyniki analizy danych dotyczących efektywności rzeczywistej AXI-CEL potwierdzają wnioski płynące z badania ZUMA-1 [2].

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z terapią TIS w grupie stosującej AXI-CEL stwierdzono wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 68%–74% vs 50%–54% oraz od 47%–54% vs 40%–43%). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI CEL w najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 39,1 miesiąca wyniosła 25,8 miesięcy, podczas gdy przy krótszej medianie okresu obserwacji w grupie TIS, tj. 19,3 miesiąca, uzyskano medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 11,1 miesięcy, a przy najdłuższej medianie okresu obserwacji równej 49 mies. mediana przeżycia wyniosła 22,2 miesiące. Ponadto mediana czasu wolnego od progresji była 2-krotnie dłuższa w grupie AXI-CEL w porównaniu z TIS. W grupie AXI-CEL częściej w porównaniu z grupą TIS obserwowane były przypadki CRS niezależnie od stopnia. Jednak analiza wykazała, że w grupie leczonej AXI-CEL w porównaniu z grupą TIS rzadziej występowały CRS stopnia 3. i 4. [2].

Wnioski płynące z porównania pośredniego bez dostosowania zostały potwierdzone w porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą MAIC, w którym wykazano znamiennej statystycznie przewagę AXI-CEL nad TIS w zakresie przeżycia całkowitego, ogólnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie [2].

W porównaniu pośrednim bez dostosowania obserwowano zdecydowanie lepsze wskaźniki skuteczności AXI-CEL niż SoC, której skuteczność była bardzo niska, a rokowanie pacjentów niekorzystne. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był prawie 3-krotnie wyższy w grupie leczonej AXI-CEL w porównaniu z grupą SoC, co przekładało się na zdecydowaną różnicę w przeżyciu całkowitym, którego mediana dla AXI-CEL wyniosła 25,8 mies., a dla SoC - 6,3 mies. (po standaryzacji uwzględniającej wyjściową charakterystykę pacjentów w badaniach mediana ta wyniosła zaledwie 4,1 miesiąca) [2].

Wyniki porównania skuteczności AXI-CEL i SoC na podstawie danych z dostępnych badań wskazują na znacznie wyższe korzyści z zastosowania AXI-CEL niż SoC w odniesieniu do przeżycia całkowitego i odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym terapia standardowa składająca się z różnych schematów chemioterapeutycznych nie powinna stanowić punktu odniesienia do wyznaczania ceny AXI-CEL. Jednocześnie porównanie z TIS wskazuje na wysoką opłacalność ocenianej technologii.

Zastosowanie AXI-CEL w terapii \geq III linii w DLBCL, PMBCL, TFL i HGBCL jest zalecane przez najnowsze wytyczne, tj. NICE 2019 oraz NCCN 2020. Brak uwzględnienia AXI-CEL w innych wytycznych najprawdopodobniej związane jest z faktem, że zostały one opublikowane przed rejestracją tego leku (data rejestracji w UE to sierpień 2018 roku, data rejestracji przez FDA to październik 2017 roku) [1].

AXI-CEL uzyskał ponadto pozytywne rekomendacje refundacyjne w terapii pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL oraz PMBCL, u których zastosowano co najmniej dwie linie leczenia systemowego, wydane przez m.in. NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicine Consortium*), HAS (*Haute Autorite de Sante*). Pozytywnie do terapii AXI-CEL we wskazaniu DLBCL oraz PMBCL odniosła się również niemiecka agencja IQWiG, wskazując na dodatkową korzyść uzyskaną w wyniku zastosowania tej terapii u pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego [1].

Podkreślenia wymaga także fakt, że Yescarta® jest pierwszym lekiem wspieranym w ramach programu PRiorities MEDicines (PRIME) EMA, aby uzyskać pozytywne opinie Komitetu ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi (CHMP). Program zapewnia wczesne i ulepszone wsparcie naukowe i regulacyjne dla leków, które mogą w znacznym stopniu zaspokoić niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów. Yescarta® została zakwalifikowana do PRIME w dniu 26 maja 2016 r. w leczeniu rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B (DLBCL) [100].

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), HGBCL, TFL, PMBCL, którzy

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

w konsekwencji mają wyraźnie ograniczone możliwości terapeutyczne przede wszystkim zawężone do leczenia o charakterze paliatywnym, w warunkach polskich obejmującego różne schematy chemioterapii, które nie stanowi opcji stwarzającej szansy na wyleczenie. Rozważana grupa pacjentów ma aktualnie wysoce niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie możliwości zastosowania skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwnowotworowej, pozwalającej im na wyleczenie. Odpowiedzią dla tych pacjentów jest terapia produktem Yescarta® (AXI-CEL), która jest jedną z dwóch pierwszych terapii genowych równolegle zarejestrowanych w leczeniu DLBCL, cechującą się udowodnioną i najwyższą skutecznością kliniczną w rozważanym wskazaniu oraz spełniającą wszystkie kryteria terapii

innowacyjnej (brak alternatywy terapeutycznej, wysoka potwierdzona skuteczność przewyższająca ryzyko potencjalnych zdarzeń niepożądanych).

Dodatkowo należy podkreślić, że preparat Yescarta® w przypadku uzyskania decyzji refundacyjnej będzie finansowany w ramach programu lekowego i wyłącznie przez ośrodki posiadające certyfikaty uprawniające do przeprowadzenia tej terapii. Pozwala to ograniczyć do minimum niepewność w zakresie liczebności populacji związanej z ryzykiem zastosowania interwencji poza wskazaniami określonymi w decyzji refundacyjnej, gdyż terapia w programie lekowym może być rozpoczęta dopiero po spełnieniu ściśle określonych kryteriów włączenia do niego, a także ponad liczbę pacjentów wynikającą z możliwości organizacyjnych ośrodków posiadających wspomniane certyfikaty. Obecnie w Polsce jedynie 2 ośrodki dysponują takimi uprawnieniami, a dla kolejnego planowane jest podjęcie procesu certyfikacji, co w znaczący sposób ogranicza liczbę pacjentów poddanych terapii z zastosowaniem ocenianej technologii w kolejnych latach. Tym samym jest mało prawdopodobne, aby w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Yescarta® rzeczywista liczba pacjentów leczonych tym lekiem i związane z tym wydatki płatnika publicznego przekroczyły wyniki estymacji z opracowanej analizy wpływu na budżet.

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Terapię AXI-CEL porównano z SoC i terapią TIS. Terapia TIS nie jest obecnie finansowana w rozważanym wskazaniu w Polsce. Na potrzeby obliczeń dla porównania AXI-CEL z TIS przyjęto, że produkt Kymriah będzie stosowany w ramach proponowanego PL, analogicznie do zasad przyjętych dla produktu Yescarta®.
- Przyjęto 44-letni horyzont czasowy utożsamiany z horyzontem dożywnym.
- Długość cyklu wynosi 1 miesiąc, w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Dane dotyczące efektywności AXI-CEL (PFS, OS) zaczerpnięto z badania ZUMA-1.
- Dane o efektywności SoC w zakresie OS zaczerpnięto z badania SCHOLAR-1. Efektywność SoC w zakresie PFS oszacowano przy założeniu, że stosunek PFS do OS dla SoC jest w każdym punkcie czasowym taki sam jak w przypadku AXI-CEL.
- Efektywność TIS w zakresie OS określono w oparciu o porównanie pośrednie AXI-CEL vs TIS, a oszacowany współczynnik HR dla tego porównania odniesiono do krzywej OS uwzględnionej dla ramienia AXI-CEL. Efektywność TIS w zakresie PFS oszacowano przy założeniu, że stosunek PFS do OS dla TIS jest w każdym punkcie czasowym taki sam jak w przypadku AXI-CEL. Dane dotyczące bezpieczeństwa TIS zaczerpnięto z badania JULIET.
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z badania ZUMA-1.
- Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia.
- Założono, że po 2 latach od rozpoczęcia leczenia, o ile wcześniej nie nastąpi progresja choroby lub zgon, pacjent (bez względu na stosowaną interwencję – AXI-CEL / SoC / TIS) osiąga użyteczność stanu zdrowia jak dla populacji ogólnej (z dopasowaniem wieku).
- Uwzględniono koszty terapii AXI-CEL (koszty produktu Yescarta®, koszty kwalifikacji do PL, koszty pobrania limfocytów T, koszty infuzji produktu Yescarta®, w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania pacjenta po infuzji, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty SCT przeprowadzanego w następstwie terapii AXI-CEL, a także koszty kwalifikacji do PL i koszty procedur wykonanych u pacjentów, którzy pomimo kwalifikacji do leczenia AXI-CEL, ostatecznie nie otrzymają leku), a także koszty terapii SoC (koszty terapii, ich podania, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby, koszty SCT przeprowadzanego w następstwie SoC) oraz koszty terapii TIS (koszt produktu Kymriah, koszty

kwalifikacji do PL, koszty pobrania limfocytów T, w tym koszty diagnostyki, koszty infuzji produktu Kymriah, w tym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania pacjenta po infuzji, koszty leczenia po progresji choroby, koszty SCT przeprowadzanego w następstwie terapii TIS, a także koszty kwalifikacji do PL i koszty procedur wykonanych u pacjentów, którzy pomimo kwalifikacji do leczenia TIS ostatecznie nie otrzymają leku).

4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 52).

Tabela 52.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Arkusze podstawowe	
Model design	Charakterystyka modelu
Key results	Podstawowe ustawienia modelu i podsumowanie wyników analizy
HRQoL data	Zestawienie danych o użytecznościach stanów zdrowia, spadkach użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz użyteczności w populacji ogólnej
Clinical data - AEs	Zestawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych
Cost data	Zestawienie danych kosztowych
Base-case results	Wyniki analizy deterministycznej
Sensitivity analysis	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości
Arkusze pomocnicze	
Clinical data - Progression	Parametryzacje krzywych i krzywe Kaplana-Meiera w zakresie PFS
Clinical data - Mortality	Parametryzacje krzywych i krzywe Kaplana-Meiera w zakresie OS
Health states	Zestawienie krzywych PFS i OS uwzględnionych w analizie
Engine_SoC	Arkusz obliczeniowy zawierający ka kulację rozkładu kohorty pacjentów pomiędzy stany zdrowia w czasie z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu SoC
Engine_AC	Arkusz obliczeniowy zawierający ka kulację rozkładu kohorty pacjentów pomiędzy stany zdrowia w czasie z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu AXI-CEL
Engine_TIS	Arkusz obliczeniowy zawierający ka kulację rozkładu kohorty pacjentów pomiędzy stany zdrowia w czasie z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu TIS
Simulations	Wyniki poszczególnych symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości
Cholesky	Parametryzacja krzywych przeżycia w PSA

Arkusz	Charakterystyka
Model fit	Dobroć dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych
Cell links & graph data	Arkusz techniczny zawierający (m.in.) wybrane opcje modelu
Control	Zestawienie parametrów modelu

5. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 56). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości jak w analizie podstawowej.

Tabela 56.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmianyany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Arkusz <i>Key results</i> komórki J22, J23
H	Horyzont czasowy (44 lata)	10 lat	Arkusz <i>Key results</i> komórka J20
E-9	PFS dla SoC	PFS = OS w każdym punkcie czasowym	Arkusz <i>Key results</i> komórka J32
E-10	(stosunek PFS/OS jak dla AXI-CEL)	PFS = 0 w każdym punkcie czasowym	Arkusz <i>Key results</i> komórka J32
E-11	Współczynnik HR dla OS dla porównania AXI-CEL vs TIS (0,51)	0,31 (dolna granica 95% przedziału ufności)	Arkusz <i>Key results</i> komórka J61
E-12		0,83 (górną granicą 95% przedziału ufności)	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym ^a
E-13	Mnożnik śmiertelności w pacjentów w stanie trwałej remisji względem śmiertelności naturalnej (1,0)	1,1	Arkusz Clinical data – Mortality komórka P282
U-1	Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie badania ZUMA-1)	Na podstawie badania Ferguson 2008	Arkusz Key results komórka J45
U-2	Czas, po którym użyteczność pacjentów w stanie „przed progresją” jest równa użyteczności w populacji ogólnej (24 miesiące)	60 miesięcy	Arkusz Key results komórka J46
U-3	Użyteczność pacjentów w stanie „przed progresją” przez przynajmniej 2 lata (jak dla populacji ogólnej)	0,9 wartości użyteczności dla populacji ogólnej	Arkusz HRQoL data komórka E46
K-1	Koszt hospitalizacji uwzględniony w wycenie podania AXI-CEL / TIS (średnia ważona dla grup S02 i S03: 17 769,68 zł / 20 030,02 zł)	Koszt grupy S02: 27 789,24 zł	Arkusz Cost data komórki E68 i D230
K-2	Koszty leczenia po progresji choroby w ramieniu SoC (koszt terapii SoC)	Koszt leczenia przeciwbólowego	Arkusz Cost data komórka I188

6.2. Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1. W wyniku wyszukania odnaleziono publikacje Whittington 2019 [101], Roth 2018 [102], analizy dla produktu Yescarta® złożone do brytyjskiej, szkockiej, francuskiej i kanadyjskiej agencji HTA [57, 103–105] oraz amerykańskiego instytutu ICER [106], na podstawie których przeprowadzono walidację konwergencji. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia i wyniki opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy (Tabela 65).

We wszystkich analizach porównano terapię AXI-CEL z terapią standardową składającą się z jednego, bądź wielu schematów chemioterapii. Populację docelową stanowili pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego. Dane o skuteczności AXI-CEL zaczerpnięto z badania ZUMA-1. Wszystkie analizy poza ICER 2018 opierają się na tzw. modelu *mixture cure*, zakładającym, że u części pacjentów występuje całkowite „wyleczenie”, rozumiane jako dalsze przeżycie jak dla populacji ogólnej. Skuteczność SoC w zakresie OS zaczerpnięto z badania SCHOLAR-1. Ze względu na brak danych dotyczących PFS dla SoC we wszystkich analizach założono, że stosunek PFS do OS dla tej terapii w każdym punkcie czasowym będzie taki sam jak w przypadku AXI-CEL. Wszystkie analizy poza Whittington 2019 opierały się na danych pacjenckich.

W kolejnej tabeli (Tabela 67) zamieszczono wyniki opublikowanych analiz oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskanych po dostosowaniu odpowiednich parametrów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 65.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	NICE TA559	NHS SMC2114	HAS CT17214	CADTH 2019	Niniejsza analiza	
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego, którzy nie kwalifikują się do ASCT	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy: <ul style="list-style-type: none"> • przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz • przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz • wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT). 	
Interwencja	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL	
Komparator	Wielolekowa CTH + radioterapia	Wielolekowa CTH	Wielolekowa CTH	Wielolekowa CTH	Wielolekowa CTH	
Stopa dyskontowa	3,5%	3,5%	4%	1,5%	3,5%	
Horyzont czasowy	44 lata	44 lata	34 lata	44 lata	44 lata	
Użyteczności stanów zdrowia	PF 0,722; PD 0,647	Na podstawie ZUMA-1	PF 0,673; PD 0,602	Na podstawie ZUMA-1	██████████	
Czas, po którym pacjenci uzyskują trwałą remisję	5 lat	2 lata	2 lata	2 lata	2 lata (użyteczność jak dla populacji ogólnej w stanie PFS)	
QALY	Interwencja	bd	bd	5,22	8,69	██████████

Parametr/wynik	NICE TA559	NHS SMC2114	HAS CT17214	CADTH 2019	Niniejsza analiza
Komparator	bd	bd	2,13	2,78	■
Różnica	4,30	4,10	3,09	5,91	■
Interwencja	bd	bd	6,82	bd	■
LY Komparator	bd	bd	2,82	bd	■
Różnica	5,80	5,51	4,00	bd	■

PF – stan wolny od progresji choroby, PD – progresja choroby, CTH – chemioterapia
bd – brak danych

Tabela 66.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.

Parametr/wynik	Whittington 2019	Whittington 2019	Roth 2018	ICER 2018	Niniejsza analiza
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia	Pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z limfocytów B, którzy nie kwalifikują się do ASCT	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy: <ul style="list-style-type: none"> • przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz • przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz • wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).
Interwencja	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL
Komparator	R-DHAP	R-DHAP	R-DHAP	Wielolekowa CTH	Wielolekowa CTH

Parametr/wynik	Whittington 2019	Whittington 2019	Roth 2018	ICER 2018	Niniejsza analiza	
Stopa dyskontowa	3%	3%	3%	3%	3,5%	
Horyzont czasowy	2 lata	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni	44 lata	
Użyteczności stanów zdrowia	PF 0,83; PD 0,39	PF 0,83; PD 0,39	Stany inne niż w niniejszej analizie	PF 0,83; PD 0,39	██████████	
Czas, po którym pacjenci uzyskują trwałą remisję	2 lata	2 lata	6 miesięcy	5 lat	2 lata	
QALY	Interwencja	0,91	7,62	7,67	5,87	████
	Komparator	0,34	2,72	1,13	2,48	████
	Różnica	0,57	4,90	6,54	3,39	████
LY	Interwencja	1,39	9,19	9,49	7,35	████
	Komparator	0,48	3,37	2,60	3,23	████
	Różnica	0,91	5,82	6,89	4,12	████

PF – stan wolny od progresji choroby, PD – progresja choroby, CTH – chemioterapia
bd – brak danych

Tabela 67.
Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	NICE TA559	Niniejsza analiza dostosowana	NHS SMC2114	Niniejsza analiza dostosowana	HAS CT17214	Niniejsza analiza dostosowana	Whittington 2019	Niniejsza analiza dostosowana	Whittington 2019	Niniejsza analiza dostosowana	
QALY	Interwencja	-	█	-	█	5,22	████	0,91	████	6,34	████
	Komparator	-	█	-	█	2,13	████	0,34	████	2,55	████
	Różnica	4,30	████	4,10	████	3,09	████	0,57	████	3,79	████
LY	Interwencja	-	█	-	█	6,82	████	1,39	████	7,66	████
	Komparator	-	█	-	█	2,82	████	0,48	████	3,17	████
	Różnica	5,80	████	5,51	████	4,00	████	0,91	████	4,49	████

Tabela 68.

Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie c.d.

	Parametr/wynik	Roth 2018	Niniejsza analiza dostosowana	CADTH 2019	Niniejsza analiza dostosowana	ICER 2018	Niniejsza analiza dostosowana
QALY	Interwencja	7,67	■	8,69	■	5,87	■
	Komparator	1,13	■	2,78	■	2,48	■
	Różnica	6,54	■	5,91	■	3,39	■
LY	Interwencja	9,49	■	-		7,35	■
	Komparator	2,60	■	-		3,23	■
	Różnica	6,89	■	-		4,12	■

7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej poszukiwano badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. W wyniku wyszukania odnaleziono 2 retrospektywne, wieloośrodkowe badania obserwacyjne dla AXI-CEL: Jacobson 2018 [107] oraz Nastoupil 2018 [108].

Celem obu badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii AXI-CEL w warunkach rzeczywistej praktyki w USA. Do badania Nastoupil 2018 włączono 295 pacjentów leczonych AXI-CEL do 31 sierpnia 2018 roku pochodzących z 17 akademickich ośrodków w USA. Do badania Jacobson 2018 włączono 76 pacjentów leczonych AXI-CEL w 6 ośrodkach w USA. W ramach badania Nastoupil 2018 raportowano dane odnośnie do odsetka pacjentów pozostających przy życiu w 6. miesiącu obserwacji oraz mediany PFS, a w ramach badania Jacobson 2018 raportowano dane dotyczące OS z jednego ośrodka (dla 51 pacjentów).

W badaniu Nastoupil 2018 uczestniczyli pacjenci w wieku 21–83 lat (mediana wieku 60 lat). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano NHL, z czego najczęściej występującym podtypem był DLBCL (68% pacjentów), a u pozostałych stwierdzono TFL (26% pacjentów) lub PMBCL (6% pacjentów). Większość pacjentów (81%) w momencie diagnozy była w stopniu sprawności 0-1 wg skali ECOG. Ponadto niemal połowa pacjentów nie spełniłaby kryteriów włączenia do badania ZUMA-1 w momencie przeprowadzenia leukaferazy ze względu między innymi na stan sprawności, stwierdzoną cytopenię lub choroby współistniejące.

W badaniu Jacobson 2018 mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata, większość chorych miała zdiagnozowanego DLBCL (61% pacjentów), pozostałe najczęściej diagnozowane podtypy NHL to TFL (22% pacjentów) i PMBCL (7% pacjentów). Przeważająca większość pacjentów miała stopień sprawności w skali ECOG wynoszący 0–1 (92% pacjentów).

Tabela 69.
Zestawienie wyników walidacji zewnętrznej

Kategoria	Jacobson 2018	Nastoupil 2018	Niniejsza analiza
4-miesięczny OS	83,5%	-	█

Kategoria	Jacobson 2018	Nastoupil 2018	Niniejsza analiza
6-miesięczny OS	-	72%	■
Mediana PFS [miesiące]	-	6,18	■

8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

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

[Redacted text block]

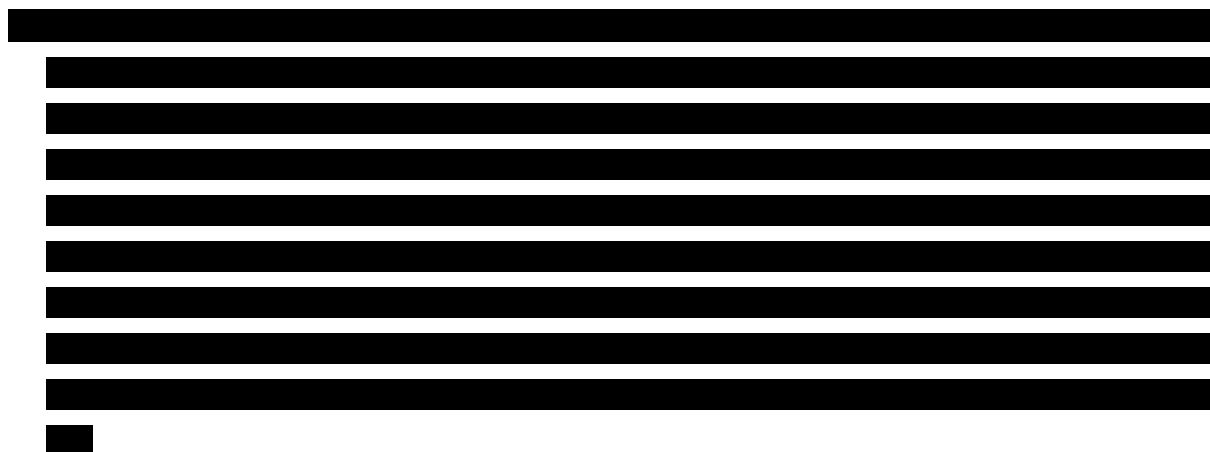
Pozytywna decyzja o finansowaniu produktu Yescarta® w ramach proponowanego PL w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy

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

będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę tych pacjentów.

9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania ZUMA-1 oraz analizy ekonomicznej dla leku Pixuvri. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.
- Ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe uwzględnienie skuteczności AXI-CEL, TIS i SoC określonych na podstawie wyników porównania bezpośredniego.
- Ze względu na brak wspólnego komparatora w badaniach dla AXI-CEL, TIS i SoC nie było również możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego wspomnianych schematów leczenia, uwzględniającego randomizację pacjentów.
- Dla AXI-CEL uwzględniono wyniki jednoramiennego badania ZUMA-1, natomiast dla SoC wyniki badania SCHOLAR-1.
- Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego leczenie z zastosowaniem AXI-CEL będzie można zastosować u każdego pacjenta wyłącznie raz. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości ponownego podania produktu Yescarta. Jednocześnie dane dotyczące efektywności AXI-CEL zaczerpnięte z badania ZUMA-1 uwzględniają wpływ zastosowania ponownego podania AXI-CEL u niewielkiej grupy pacjentów. Wpływ potencjalnego zawyżenia efektywności AXI-CEL w zakresie OS spowodowanego tym ograniczeniem na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.



- W badaniu SCHOLAR-1 nie oceniano danych w zakresie PFS (oceniano wyłącznie dane dotyczące OS). W związku z tym konieczne było przyjęcie dodatkowego założenia: stosunek PFS do OS w ramieniu SoC w każdym punkcie czasowym jest taki sam jak w przypadku AXI-CEL.

- Efektywność TIS w zakresie OS określono w oparciu o wyniki porównania pośredniego z AXI-CEL przeprowadzonego metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) w celu skorygowania różnic w charakterystyce pacjentów z badania dla AXI-CEL (ZUMA-1) i badania dla TIS (JULIET). Krzywą OS dla TIS wyznaczono poprzez zastosowanie oszacowanego współczynnika HR dla porównania AXI-CEL vs TIS do krzywej OS przyjętej dla ramienia AXI-CEL.
- Efektywność TIS w zakresie PFS oszacowano przy założeniu, że stosunek PFS do OS dla TIS jest w każdym punkcie czasowym taki sam jak w przypadku AXI-CEL.
- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia co najmniej 3.
- Założono, że po 2 latach od rozpoczęcia leczenia, o ile wcześniej nie nastąpi progresja choroby lub zgon, pacjent (bez względu na stosowaną interwencję – AXI-CEL / SoC / TIS) osiąga użyteczność stanu zdrowia jak dla populacji ogólnej (z dopasowaniem wieku). Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Z uwagi na brak odnalezionych danych dotyczących jakości życia polskich pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania ZUMA-1.
- W katalogu świadczeń NFZ nie zidentyfikowano świadczenia medycznego dokładnie odpowiadającego procedurze pobrania limfocytów T u pacjentów leczonych produktem Yescarta® bądź Kymriah (w tym kosztów diagnostyki pacjenta), ich infuzji (w tym kosztów chemioterapii limfodeplecyjnej i leczenia zdarzeń niepożądanych), ani kwalifikacji do PL obejmującego terapię CAR-T. Ich rzeczywista wycena może być odmienna od założonej.
- W analizie koszt tocilizumabu naliczono w momencie wystąpienia u pacjenta CRS, a nie – jak wskazują zapisy ChPL – przed infuzją produktu Yescarta®. Z uwagi na sposób naliczania kosztów w analizie (w roku rozpoczęcia leczenia AXI-CEL) przesunięcie to nie ma wpływu na wyniki analizy.
- Schematy składające się na SoC przyjęto w oparciu o dane zamieszczone w analizie ekonomicznej dla leku Pixuvri®, które z kolei zostały określone na podstawie opinii ekspertów dla zbliżonej do ocenianej populacji chorych.
- Cenę produktu Kymriah przyjęto zgodnie z informacjami o jego cenie w Niemczech.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Yescarta® (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) stosowanego u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy

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

Jak wykazano w przeprowadzonej analizie klinicznej, terapia AXI-CEL stanowi opcję terapeutyczną o nieobserwowanej dotychczas skuteczności w analizowanej populacji docelowej, która daje nadzieję na znaczną poprawę rokowania u pacjentów z opornym na leczenie lub wielokrotnie nawracającym DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL. W szczególności odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był prawie 3-krotnie wyższy w grupie leczonej AXI-CEL w porównaniu z grupą SoC, co przekładało się na zdecydowaną różnicę w przeżyciu całkowitym, którego mediana dla AXI-CEL wyniosła 25,8 miesięcy, a dla SoC wynosiła 6,3 mies. Fakt wysokiej skuteczności produktu Yescarta w 2017 roku potwierdziła amerykańska agencja FDA, nadając mu status przełomowej terapii w leczeniu DLBCL [109]. Określenie “terapia przełomowa” zostało utworzone przez FDA w celu przyspieszenia rozwoju i oceny leków stosowanych w ciężkich i zagrażających życiu schorzeniach. Leki kwalifikowane jako przełomowe cechują się wiarygodnymi dowodami dotyczącymi istotnej poprawy w zakresie klinicznie istotnego punktu końcowego w porównaniu do alternatywnych terapii lub w porównaniu do placebo, w przypadku braku alternatywnych terapii. Z kolei w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z terapią TIS stwierdzono wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 68%–74% vs 50%–54% oraz od 47%–54% vs 40%–43%) w grupie stosującej AXI-CEL niż TIS. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI-CEL w najdłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 39,1 miesiąca, wyniosła 25,8 miesięcy, podczas gdy przy krótszej medianie okresu obserwacji w grupie TIS, tj. 19,3 miesiąca, uzyskano medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 11,1 miesięcy, a w najdłuższej medianie okresu obserwacji równej 49 mies. mediana przeżycia wyniosła 22,2 miesiące. Ponadto mediana czasu wolnego od progresji była 2-krotnie dłuższa w grupie AXI-CEL w porównaniu z TIS.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej. Ponadto w modelu dodano ramię TIS, nieuwzględnione w oryginalnej wersji modelu.

Modelowanie przebiegu choroby u pacjentów poddawanych terapii AXI-CEL oraz terapiami alternatywnymi przeprowadzono w ramach 3-stanowego modelu typu *Partitioned Survival*, który obecnie jest jedną z najczęściej stosowanych technik modelowania przebiegu chorób onkologicznych.

Skuteczność AXI-CEL ustalono w oparciu o wyniki badania ZUMA-1. Dostępność danych z tego badania dla 3-letniego okresu obserwacji zwiększa wiarygodność analizy, zwłaszcza, że dla części ocenianych punktów końcowych (np. przeżycia po progresji) zebrane dane są niemal kompletne. ■■■■■

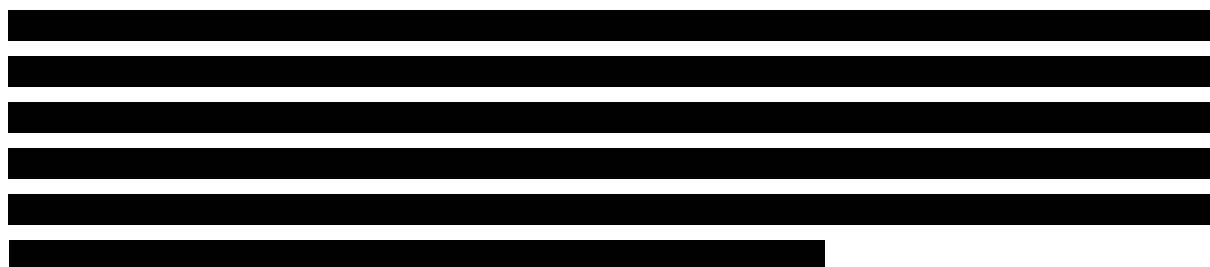
■■■■■ W ramieniu SoC wykorzystano dane z badania SCHOLAR-1, w którym nie zbierano danych dotyczących PFS i w związku z tym konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń w tym zakresie. W ramieniu TIS uwzględniono wyniki porównania pośredniego z AXI-CEL w zakresie OS, natomiast dla PFS, podobnie jak w przypadku SoC, konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń. Wpływ poszczególnych założeń dotyczących skuteczności porównywanych terapii był szeroko testowany w ramach analizy wrażliwości.

Modelowanie OS dla AXI-CEL w modelu ekonomicznym przeprowadzone zostało z zastosowaniem szerokiego spektrum metod statystycznych. Obok klasycznego podejścia opartego na krzywych parametrycznych do wyników badania ZUMA-1 w zakresie OS dopasowano także model MCM, w ramach którego równolegle dokonywana jest estymacja odsetka pacjentów w stanie trwałej remisji (wyleczonych), którym przypisywana jest śmiertelność jak dla populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci oraz krzywej parametrycznej opisującej przeżycie całkowite pozostałych pacjentów. Parametry modelu MCM (odsetek pacjentów w stanie trwałej remisji oraz krzywa parametryczna opisująca przeżycie pozostałych pacjentów) dobierane są tak, aby przeżycie całkowite w całej rozważanej populacji pacjentów było w jak najwyższym stopniu zgodne z wynikami raportowanymi w badaniu klinicznym. Co należy podkreślić, zastosowanie modelu MCM, podobnie jak krzywych parametrycznych, ma na celu zbudowanie modelu matematycznego, który w możliwie jak najlepszy sposób opisuje przeżycie całkowite pacjentów w analizowanej populacji (w tym umożliwia jego predykcję poza okres obserwacji w badaniu). W szczególności wyniki modelu MCM i krzywych parametrycznych są zbieżne z wynikami krzywej Kaplana-Meiera dla OS z badania ZUMA-1. Obserwowane niewielkie różnice między modelami dotyczą okresu późniejszego (po ostatnim punkcie odcięcia danych w badaniu).

Modelowania OS dla SoC zgodnie z metodyką oryginalnego modelu opracowano przy uwzględnieniu krzywych parametrycznych. Biorąc pod uwagę długość okresu obserwacji i dojrzałość danych z badania SCHOLAR-1, należy się spodziewać, że oszacowania uzyskane przy użyciu tej metody da zbliżone wyniki do zastosowania innych metod, w tym modelu MCM. ■■■■■

Modelowanie OS dla TIS do 36. miesiąca w modelu oparto na krzywej OS przyjętej dla AXI-CEL skompilowanej ze współczynnikiem HR wyznaczonym w ramach porównania pośredniego wyników dla AXI-CEL i TIS z badań ZUMA-1 i JULIET z dostosowaniem w zakresie charakterystyk pacjentów. W kolejnych miesiącach w modelu przyjęto jednakową śmiertelność w ramieniu TIS i AXI-CEL, co w świetle lepszych wyników w zakresie OS dla AXI-CEL niż TIS raportowanych do 36. miesiąca obserwacji wydaje się założeniem konserwatywnym.

Mocną stroną analizy jest wykorzystanie danych dotyczących użyteczności mierzonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, pochodzących wprost z badania ZUMA-1, a więc w populacji możliwie najbardziej zbliżonej do rozważanej populacji pacjentów. Dodatkowo założono, że po 2 latach przebywania w stanie wolnym od progresji użyteczność stanu zdrowia odpowiada wartości użyteczności w populacji ogólnej (uwzględniono polskie normy populacyjne). Założenie to przyjęto na podstawie wyników badania Maurer 2014, w którym porównano przeżycie pacjentów z DLBCL z przeżyciem w populacji ogólnej. W badaniu stwierdzono, że u pacjentów z DLBCL, u których nie wystąpiła progresja po 24 miesiącach, nie było znaczących różnic w przeżyciu w porównaniu z populacją ogólną [64]. Przyjęto, że obserwacja ta dotyczyć będzie także jakości życia tych pacjentów.



Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskiwanych wyników. W przypadku porównania z SoC istotne różnice odnotowano jedynie w scenariuszach zakładających brak dyskontowania oraz krótszy horyzont czasowy (10 lat). W pierwszym przypadku uzyskane wyniki są znacznie korzystniejsze niż w analizie podstawowej. Zmiana założeń w rozważanym scenariuszu nie wpływa istotnie na wielkość kosztów inkrementalnych – koszty AXI-CEL, mające kluczowe znaczenie, są ponoszone na początku analizy i założenia dotyczące dyskontowania pozostają bez wpływu na ich wielkość, wpływa natomiast znacząco na wielkość inkrementalnych efektów zdrowotnych – w przypadku braku dyskontowania szacowane korzyści z zastosowania AXI-CEL, uzyskane w horyzoncie dożywotnim, są znacznie wyższe. W opinii NICE przedstawionej w dokumentacji procesu oceny AXI-CEL [56] w przypadku terapii, dla których przeważająca część ponoszonych kosztów występuje na początku leczenia, a związane z nią korzyści zdrowotne pojawiają się w długim horyzoncie czasowym, należy rozważyć niższą stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych. W świetle tych zaleceń zasadnym wydaje się przyjęcie, że faktyczny wynik oceny opłacalności AXI-CEL plasuje się między wynikami uzyskanymi w analizie podstawowej a wynikiem uzyskanym dla scenariusza zakładającego brak dyskontowania.

W przypadku scenariusza zakładającego 10-letni horyzont czasowy wyniki analizy w zakresie ICUR są znacznie mniej korzystne dla AXI-CEL niż w analizie podstawowej. Podobnie jak w poprzednim

przypadku, zmiana założeń rozważana w analizie wrażliwości nie wpływa istotnie na oszacowaną wielkość kosztów inkrementalnych (ponoszonych głównie na początku analizy), wpływa natomiast istotnie na oszacowaną wielkość inkrementalnych efektów zdrowotnych – korzyści z zastosowania AXI-CEL naliczane są w krótszym okresie, niż faktycznie występują. Tym samym oszacowane w ten sposób wyniki w zakresie ICUR nie są właściwe dla rozważanej jednostki chorobowej i interwencji (choroba mająca wpływ na przeżycie oraz jakość życia pacjentów w długim horyzoncie czasowym; wyniki uzyskiwane dla obu punktów końcowych zależą od zastosowanej interwencji) i nie powinny być porównywane z obowiązującym w Polsce progiem opłacalności. W przypadku porównania z TIS największe różnice względem scenariusza podstawowego uzyskane zostały w scenariuszach, w których rozważono dolną i górną granicę przedziału ufności dla współczynnika hazardu względnego względem OS dla porównania AXI-CEL vs TIS, determinującego przeżycie całkowite modelowane w ramieniu TIS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W tym kontekście objęcie finansowaniem produktu Yescarta® w ramach proponowanego PL będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. HTA Consulting 2020.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. HTA Consulting 2020.
3. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (31.10.2018).
6. Butler K, van Doornewaard A, Boyce R, Young R, Jacob I. YESCARTA® for the management of patients with large B-cell lymphoma. Cost-effectiveness Technical Document. HEOR Ltd.
7. Projekt programu lekowego: Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85).
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (31.10.2018).
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> (5.2.2021).
10. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1672019dsoz,7081.html> (5.7.2019).
11. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1822019dsoz,7104.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1822019dsoz,7104.html) (31.3.2020).
12. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (15.10.2020).
13. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01> (6.3.2019).
14. Świadczenie gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016. AOTMiT 2017 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016_przetoczenie_limfocyty_raport.pdf (11.3.2019).
15. Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (15.10.2020).
16. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.1.2019).
17. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2062020dgl,7282.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2062020dgl,7282.html) (5.2.2021).

18. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 14/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyspospecjalistyczne. Dostęp: /zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-142021dsoz,7300.html (5.2.2021).
19. AOTMiT. Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (5.2.2021).
20. Institute of Health Economics. (2018) Theoretical models of the cost-effectiveness threshold, value assessment, and health care system sustainability. Dostęp: <https://www.ihe.ca/publications/theoretical-models-of-the-cost-effectiveness-threshold-value-assessment-and-health-care-system-sustainability> (30.4.2020).
21. Skoupá J, Annemans L, Hájek P. (2014) Health Economic Data Requirements and Availability in the European Union: Results of a Survey Among 10 European Countries. *Value in Health Regional Issues* 4:53–57.
22. Inotai A, Csanádi M, Harsányi A, Németh B. (2017) Drug Policy in Hungary. *Value Health Reg Issues* 13:16–22.
23. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. (2018) Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ* 27(4):746–761.
24. Yazdanpanah Y, Perelman J, DiLorenzo MA, Alves J, Barros H, Mateus C, Pereira J, Mansinho K, Robine M, Park J-E, Ross EL, Losina E, Walensky RP, Noubary F, Freedberg KA, i in. (2013) Routine HIV Screening in Portugal: Clinical Impact and Cost-Effectiveness. *PLOS ONE* 8(12):e84173.
25. Irina C, Mattias N, Nancy T, Chris DL, Mark L. (2008) Threshold values for cost-effectiveness in health care. *The Belgian Health Care Knowledge Centre*.
26. Dubois RW. (2015) Cost-effectiveness thresholds in the USA: are they coming? Are they already here? *Journal of Comparative Effectiveness Research* 5(1):9–12.
27. Thokala P, Ochalek J, Leech AA, Tong T. (2018) Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the Present and the Future. *PharmacoEconomics* 36(5):509–522.
28. Moradi N, Rashidian A, Rasekh hR, Mohammadi T, Alamdari S, Manesh A oliaei. (2015) Willingness to Pay for One Quality Adjusted Life Years In Patients With Diabetes. *Value in Health* 18(7):A616–A617.
29. Wang S, Gum D, Merlin T. (2018) Comparing the ICERs in Medicine Reimbursement Submissions to NICE and PBAC-Does the Presence of an Explicit Threshold Affect the ICER Proposed? *Value Health* 21(8):938–943.
30. Lim YW, Shafie AA, Chua GN, Ahmad Hassali MA. (2017) Determination of Cost-Effectiveness Threshold for Health Care Interventions in Malaysia. *Value in Health* 20(8):1131–1138.
31. Edoka IP, Stacey NK. (2020) Estimating a cost-effectiveness threshold for health care decision-making in South Africa. *Health Policy Plan*.
32. (2018) WHO Statement for Rare Disease Day 2018. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2018-statement-for-rare-disease-day> (28.2.2020).
33. Menabde N. (2019) Rare Diseases. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/rare-diseases> (28.2.2020).
34. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. Dostęp: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=LEGISSUM%3AI21167> (19.9.2019).
35. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. (2012) Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res* 1(1):3–9.
36. CADTH. Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers' Decision-Making Processes. Dostęp: <https://www.cadth.ca/drugs-rare-diseases-review-national-and-international-health-technology-assessment-agencies-and> (15.12.2018).
37. NICE technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance> (17.12.2018).
38. NICE. Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf> (17.12.2018).
39. NICE. The guidelines manual. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness#economic-evidence-and-guideline-recommendations>.
40. NICE. Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/chapter/4-Consideration-of-the-evidence> (17.12.2018).

41. SMC. PACE Patient & Clinician Engagement) Overview Document Process for End of Life and Very Rare Conditions (orphan and ultra-orphan medicines). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2782/pace-overview-document.pdf> (17.12.2018).
42. SMC. Following an extensive review, the SMC has changed the way it evaluates end of life medicines and medicines to treat very rare conditions. From May 2014 pharmaceutical companies will be able to request that SMC convenes a Patient and Clinician Engagement (PACE) group. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/pace> (17.12.2018).
43. SMC. Guidance to Submitting Companies for Completion of New Product Assessment Form (NPAF). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4155/guidance-supplement-ultra-orphan.pdf>.
44. Parr RM. (2019) Guidance on the implementation of the ultra-orphan pathway. Dostęp: <https://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/DC20190430UltraOrphan.pdf>.
45. LSDP. New Medicine Applications for the Life Saving Drugs Program. Dostęp: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lstdp-applications> (18.12.2018).
46. LSDP. Procedure guidance for medicines funded through the Life Saving Drugs Program (LSDP). Dostęp: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0AC0/\\$File/Procedure-guidance-for-medicines-funded-through-the-LSDP.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0AC0/$File/Procedure-guidance-for-medicines-funded-through-the-LSDP.pdf) (18.12.2018).
47. LSDP. The Life Saving Drugs Program provides fully subsidised access for eligible patients to expensive and lifesaving drugs for life threatening and rare diseases. Dostęp: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lstdp-criteria> (18.12.2018).
48. KCE. Policies for Rare Diseases and Orphan Drugs, Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg Centre fédéral d'expertise des soins de santé Belgian Health Care Knowledge Centre 2009.
49. Gałązka-Sobotka M, Gierczyński J, Mądry M, Sujkowska G, Zyśk R. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2016.
50. Marsh K., Goetghebeur M., Thokala P., Baltussen, R. *Multi-Criteria Decision Analysis to Support Healthcare Decisions*.
51. Radaelli G, Lettieri E, Masella C, Merlino L, Strada A, Tringali M. (2014) Implementation of EUnetHTA core Model® in Lombardia: the VTS framework. *Int J Technol Assess Health Care* 30(1):105–112.
52. Tringali M. (2014) Multicriteria for real life decision making? Perspectives and experience from the field. Harvesting information valuable to health. Amsterdam, The Netherlands Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/188.pdf?sfvrsn=779a6a4c_1.
53. Analiza ekonomiczna. Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B. MAHTA Sp. z o.o. 2016 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AW/149_AW_OT_4351_25_PIXUVRI_piksantron_AE_2016.08.12.pdf (18.2.2019).
54. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, i in. (2019) Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 20(1):31–42.
55. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wieszorek J, i in. (2017) Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 130(16):1800–1808.
56. STA559 Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]. NICE 2019 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-6661404974> (11.2.2021).
57. TA559 Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. NICE 2019 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559> (2.7.2019).
58. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Crump M, Kuruvilla J, Van Den Neste E, Farooq U, i in. (2019) A Comparison of Two-Year Outcomes in ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucel) and SCHOLAR-1 in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. *Blood* 134(Supplement_1):4095–4095.
59. Oluwole O, Jansen JP, Lin V, Chan K, Navale L, Kim JJ, Locke FL. Indirect treatment comparison of axicabtagene ciloleucel (AXI-CEL) versus tisagenlecleucel (TISA-CEL) in relapsed/refractory large B cell lymphoma (RR-LBCL). 2019.
60. Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, Chan K, Keeping S, Navale L, Locke FL. (2020) Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 26(9):1581–1588.
61. Charakterystyka produktu leczniczego Yescarta (aksykabtagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf (15.2.2019).

62. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(1–2):18–26.
63. Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Priaux J. (2008) PCN79 Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Value in Health* 11(6):A485.
64. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, Delarue R, Micallef IN, Peyrade F, Macon WR, Jo Molina T, Ketterer N, Syrbu SI, Fitoussi O, Kurtin PJ, i in. (2014) 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.* 32(10):1066–1073.
65. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. (2012) Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health* 15(5):708–715.
66. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26(5):1091–1096.
67. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
68. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
69. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 14(5):749–759.
70. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. (2009) Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br. J. Cancer* 101(3):387–389.
71. McGarry LJ, Krishnarajah G, Hill G, Skornicki M, Pruttivarasin N, Masseria C, Arondekar B, Pelton SI, Weinstein MC. (2013) Cost-Effectiveness Analysis of Tdap in the Prevention of Pertussis in the Elderly. *PLOS ONE* 8(9):e67260.
72. Wehler E, Storm M, Kowal S, Campbell C, Boscoe A. A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed /Refractory Acute Myeloid Leukemia. *23rd Congress of the European Hematology Association*; 2018; Sztokholm, Szwecja. .
73. (2016) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pixurvi (piksantron) w ramach programu lekowego: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych ICD-10 C83, C85)”. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AWA/149_AWA_OT_4351_25_2016_PIXUVRI_piksantron_2016.08.12.pdf (15.2.2019).
74. Przetarg (Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie). Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047> (31.3.2020).
75. Przetarg (Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu). Zakup (dostawa) produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych- 532 pakiety, nr sprawy EZP/24/19. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/195262>.
76. Przetarg (Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu). Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz produktów do pielęgnacji skóry z podziałem na 572 zadania.-ZP/PN/21/19/LA/AJ. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/215891>.
77. Przetarg (Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu). Zakup, dostawa produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych – 518 pakietów. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/312613> (5.2.2021).
78. Przetarg (Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego). Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/351452> (5.2.2021).
79. Przetarg (Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego). Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka - Zp/30/PN-28/19. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/225842>.
80. Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142018dsoz,6732.html> (4.1.2019).
81. Przetarg (Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu). EZP/20/20 Zakup, dostawa produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych – 518 pakietów. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/312613> (23.10.2020).
82. Przetarg (Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu). ZP/PN/10/2020 Dostawa produktów leczniczych od 01.07.2020 do 30.06.2021 r. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/338829> (23.10.2020).

83. Przetarg (Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Biziela). NZZ/15/P/20 NZZ/15/P/20 - Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/331273> (23.10.2020).
84. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, i in. (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059–3068.
85. Warzocha K. (2013) Chłoniak rozlany z dużych komórek B — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 4(2):123–136.
86. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2020 r. Dostęp: [/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7917.html](https://aktualnosci.aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7917.html) (5.2.2021).
87. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 56/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: [/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562020dgl,7167.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562020dgl,7167.html) (5.2.2021).
88. Przetarg (Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.). Sukcesywne dostawy produktów leczniczych - substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/203917> (31.3.2020).
89. Mucha D, Kruczkowska M, Rucińska M, Wojtukiewicz M. (2003) Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Polska Medycyna Paliatywna* 2(4):215–220.
90. (2020) Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. AOTM Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/RPT/OT.422.114.2019_Kymriah_tisagenlecleucel_C85.7_BIP.pdf (21.10.2020).
91. Charakterystyka produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf (2.9.2019).
92. EMA. (2019) ChPL YESCARTA (aksykabtagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
93. EMA. European Medicines Agency. Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta> (10.12.2018).
94. Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) Przegląd wiedzy na temat leku Yescarta i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. European Medicines Agency 2018 Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/yescarta-epar-medicine-overview_pl.pdf (30.4.2020).
95. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. AOTMiT 2017 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AWA/191_AWA_4331_12_2017_Spinraza_2018.02.08.pdf (30.4.2020).
96. Stanowisko Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności. Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/\\$file/131_20140909.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/$file/131_20140909.pdf) (30.4.2020).
97. Narodowy Plan ds. Chorób Rzadkich najpóźniej do 30 czerwca. Dostęp: <http://www.medexpress.pl/narodowy-plan-ds-chorob-rzadkich-najpозniej-do-30-czerwca/76546> (30.4.2020).
98. (2020) Ustawa o Funduszu Medycznym. Dostęp: <https://www.prezydent.pl/aktualnosci/wydarzenia/art,1979,prezydent-podpisal-ustawe-o-funduszu-medycznym.html> (26.10.2020).
99. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J, Bondaryk K, Głogowski C, Gierczyński J, Budasz-Świdarska M, Ofierska-Sujkowska G, Skrzekowska-Baran I, Władysiek M. *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. 2009.
100. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union. European Medicines Agency 2018 Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union_en.pdf (30.4.2020).
101. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Kumar VM, Chapman RH, Tice JA, Pearson SD, Campbell JD. (2019) Long-term Survival and Cost-effectiveness Associated With Axicabtagene Ciloleucel vs Chemotherapy for Treatment of B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open* 2(2):e190035.
102. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, Cheng P, Ramsey SD. (2018) Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ* 21(12):1238–1245.

103. YESCARTA®(axicabtagene ciloleucel). Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinalprimitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. HAS 2019.
104. SMC2114 axicabtagene ciloleucel (Yescarta). NHS Scotland 2019 Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4121/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-final-nov2018-for-website.pdf> (2.7.2019).
105. Axicabtagene Ciloleucel for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Economic Review Report. CADTH 2019.
106. (2018) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review.
107. Jacobson CA, Hunter B, Armand P, Kamihara Y, Ritz J, Rodig SJ, Wright K, Lipschitz M, Redd RA, Maus MV, Chen Y-B, Abramson JS, Kline J, Cohen JB, Maakaron J, i in. (2018) Axicabtagene Ciloleucel in the Real World: Outcomes and Predictors of Response, Resistance and Toxicity. *Blood* 132(Suppl 1):92–92.
108. Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, Lunning MA, Lekakis LJ, Reagan PM, Oluwole OO, McGuirk JP, Deol A, Sehgal AR, Goy A, Hill BT, i in. (2018) Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood* 132(Suppl 1):91–91.
109. (2018) FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma. Dostęp: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma> (21.8.2019).
110. New Four-Year Data Show Long-Term Survival in Patients With Large B-Cell Lymphoma Treated With Yescarta® in ZUMA-1 Trial. Dostęp: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/12/new-four-year-data-show-long-term-survival-in-patients-with-large-b-cell-lymphoma-treated-with-yescarta-in-zuma-1-trial> (11.2.2021).
111. PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (31.10.2018).
112. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/> (14.11.2018).
113. CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: https://www.cadth.ca/search?keywords=Brentuximab+Vedotin&result_type%5B%5D=report&sort=&amount_per_page=10&email_address=&page=1 (14.11.2018).
114. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (31.10.2018).
115. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/portail/> (5.7.2019).
116. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (31.10.2018).
117. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (31.10.2018).
118. SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (16.1.2019).
119. Lin JK, Muffy LS, Spinner MA, Barnes JI, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. (2019) Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* JCO1802079.
120. Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. (2005) Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health* 8(4):462–470.
121. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. (2004) Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 8(37):iii, ix–xi, 1–82.
122. Doorduyn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, van der Hem KG, Kramer MHH, van Oers MHJ, Ossenkoppele GJ, Schaafsma MR, Verdonck LF, Verhoef GEG, Steijaert MMC, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van Agthoven M, Mulder AH, i in. (2003) CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 21(16):3041–3050.
123. Prettyjohns M, Hoskin P, McNamara C, Linch D, NICE non-Hodgkin Lymphoma Clinical Guideline Committee. (2018) The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma. *Br. J. Haematol.* 180(1):52–59.
124. Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, Stevenson M, Buckley Woods H, Stevens J. (2012) Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 16(37):1–253, iii–iv.
125. Muszbek N, Kadambi A, Lanitis T, Hatswell AJ, Patel D, Wang L, Singer JW, Pettengell R. (2016) The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Ther* 38(3):503–515.
126. van Keep M, Gairy K, Seshagiri D, Thilakarathne P, Lee D. (2016) Cost-effectiveness analysis of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (VR-CAP) in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *BMC Cancer* 16:598.

127. Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. (2005) Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Eur. J. Haematol.* 75(2):116–123.
128. Soini EJ, Martikainen JA, Vihervaara V, Mustonen K, Nousiainen T. (2012) Economic evaluation of sequential treatments for follicular non-hodgkin lymphoma. *Clin Ther* 34(4):915-925.e2.
129. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, Johnson S, Dyer MJS, Rule S, Walker M, Wild D. (2008) The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann. Oncol.* 19(3):570–576.
130. Soini EJO, Martikainen JA, Nousiainen T. (2011) Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up. *Ann. Oncol.* 22(5):1189–1197.
131. Ray JA, Carr E, Lewis G, Marcus R. (2010) An evaluation of the cost-effectiveness of rituximab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma in the UK. *Value Health* 13(4):346–357.
132. Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, Kimby E, Relander T, Lundkvist J. (2008) Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden. *Acta Oncol* 47(6):1029–1036.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie	18
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie	18
Tabela 3.	Charakterystyka publikacji dotyczących prognozy opłacalności kosztowej.....	22
Tabela 4.	Traktowanie leków sierocych w procesach refundacyjnych na świecie	26
Tabela 5.	Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie	29
Tabela 6.	Sposoby modelowania przebiegu choroby w modelu.....	30
Tabela 7.	Wyniki porównania pośredniego dla AXI-CEL vs TIS w zakresie OS.....	38
Tabela 8.	Zdarzenia niepożądane związane z podaniem AXI-CEL uwzględnione w analizie	40
Tabela 9.	Zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią limfodeplecyjną stosowaną przed infuzją AXI-CEL	40
Tabela 10.	Zdarzenia niepożądane związane z podaniem TIS uwzględnione w analizie.....	41
Tabela 11.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – dane z badania ZUMA-1.....	43
Tabela 12.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej	43
Tabela 13.	Polskie normy użyteczności – Golicki 2015 [63].....	43
Tabela 14.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.....	44
Tabela 15.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości.....	45
Tabela 16.	Ekspozycja na leczenie w badaniu ZUMA-1.....	46
Tabela 17.	Cena produktu Yescarta®	47
Tabela 18.	Koszty kwalifikacji pacjenta do PL.....	48
Tabela 19.	Koszt przeprowadzenia leukaferazy	50
Tabela 20.	Cena cyklofosfamidu i fludarabiny	51
Tabela 21.	Koszt cyklofosfamidu i fludarabiny stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®.....	52
Tabela 22.	Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®.....	52
Tabela 23.	Koszt związany z podaniem AXI-CEL – analiza podstawowy	54
Tabela 24.	Cena tocilizumabu	54
Tabela 25.	Koszt terapii TOC związany z podaniem AXI-CEL	55
Tabela 26.	Koszt związany z podaniem AXI-CEL – koszt jednorazowy w momencie infuzji.....	55
Tabela 27.	Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL.....	56
Tabela 28.	Koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL uwzględnione w analizie	57
Tabela 29.	Dawkowanie substancji składających się na SoC	58
Tabela 30.	Koszt substancji czynnych na podstawie danych NFZ	59
Tabela 31.	Cena ifosfamidu	59
Tabela 32.	Koszty terapii SoC.....	59
Tabela 33.	Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii w postaci iniekcji	60
Tabela 34.	Koszt podania SoC.....	60
Tabela 35.	Koszt monitorowania terapii SoC	61
Tabela 36.	Rodzaje i czas trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003	62
Tabela 37.	Średnie ceny za jednostkę substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym	62
Tabela 38.	Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta z podziałem na poszczególne stopnie drabiny analgetycznej WHO	63
Tabela 39.	Miesięczny koszt leczenia po progresji – analiza wrażliwości	63
Tabela 40.	Ekspozycja na leczenie w badaniu JULIET	64
Tabela 41.	Koszt cyklofosfamidu i fludarabiny stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Kymriah	66
Tabela 42.	Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Kymriah	66
Tabela 43.	Koszt związany z podaniem TIS – wariant podstawowy.....	66

Tabela 44.	Koszt terapii TOC związany z podaniem TIS	67
Tabela 45.	Koszt związany z podaniem TIS.....	67
Tabela 46.	Koszty monitorowania pacjenta po infuzji TIS uwzględnione w analizie.....	67
Tabela 47.	Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT	68
Tabela 48.	Koszt przeprowadzenia allo-SCT	69
Tabela 49.	Koszt przeprowadzenia auto-SCT.....	70
Tabela 50.	Podsumowanie kosztów związanych z procedurą allo-SCT.....	70
Tabela 51.	Podsumowanie kosztów związanych z procedurą auto-SCT	70
Tabela 52.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	77
Tabela 53.	Wyniki oceny klinicznej.....	79
Tabela 54.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	80
Tabela 55.	Wyniki analizy podstawowej przy braku uwzględnienia RSS	81
Tabela 56.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	93
Tabela 57.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs SoC – wyniki bezwzględne z uwzględnieniem RSS	95
Tabela 58.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs SoC – wyniki inkrementalne z uwzględnieniem RSS	95
Tabela 59.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs TIS – wyniki bezwzględne z uwzględnieniem RSS	97
Tabela 60.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs TIS – wyniki inkrementalne z uwzględnieniem RSS	97
Tabela 61.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs SoC – wyniki bezwzględne przy braku uwzględnienia RSS	99
Tabela 62.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs SoC – wyniki inkrementalne przy braku uwzględnienia RSS	99
Tabela 63.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs TIS – wyniki bezwzględne przy braku uwzględnienia RSS	101
Tabela 64.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AXI-CEL vs TIS – wyniki inkrementalne przy braku uwzględnienia RSS	101
Tabela 65.	Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji	104
Tabela 66.	Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.	105
Tabela 67.	Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie	106
Tabela 68.	Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie c.d.	107
Tabela 69.	Zestawienie wyników walidacji zewnętrznej	108
Tabela 70.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	132
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	132
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD).....	133
Tabela 73.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	135
Tabela 74.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	137
Tabela 75.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	137
Tabela 76.	Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej	139

Spis wykresów

Wykres 1.	Efektywność AXI-CEL w zakresie OS, MCM – dane uwzględnione w analizie	31
Wykres 2.	Efektywność AXI-CEL w zakresie OS, model oparty na krzywych parametrycznych – dane uwzględnione w analizie wrażliwości	32

Wykres 3.	Zestawienie krzywej KM i krzywych parametrycznych – PFS w ramieniu AXI-CEL	33
Wykres 4.	Krzywe przeżycia uwzględnione w analizie podstawowej dla AXI-CEL	34
Wykres 5.	Zestawienie krzywej KM i krzywych parametrycznych – OS w ramieniu SoC	36
Wykres 6.	Zestawienie krzywych parametrycznych – PFS i OS w ramieniu SoC, analiza podstawowa	37
Wykres 7.	Zestawienie krzywych parametrycznych – PFS i OS w ramieniu TIS, analiza podstawowa.....	38
Wykres 8.	Zestawienie krzywych parametrycznych OS i PFS uwzględnionych w analizie podstawowej dla porównywanych interwencji.....	39
Wykres 9.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z SoC – z uwzględnieniem RSS.....	82
Wykres 10.	Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z SoC – z uwzględnieniem RSS	82
Wykres 11.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z SoC – z uwzględnieniem RSS	83
Wykres 12.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z SoC – z uwzględnieniem RSS	84
Wykres 13.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z TIS – z uwzględnieniem RSS.....	85
Wykres 14.	Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z TIS – z uwzględnieniem RSS.....	85
Wykres 15.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z TIS – z uwzględnieniem RSS.....	86
Wykres 16.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z TIS – z uwzględnieniem RSS.....	86
Wykres 17.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z SoC – przy braku uwzględnienia RSS	87
Wykres 18.	Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z SoC – przy braku uwzględnienia RSS	88
Wykres 19.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z SoC – przy braku uwzględnienia RSS	88
Wykres 20.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z SoC – przy braku uwzględnienia RSS.....	89
Wykres 21.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z TIS – przy braku uwzględnienia RSS	90
Wykres 22.	Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z TIS – przy braku uwzględnienia RSS	90
Wykres 23.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL z TIS – przy braku uwzględnienia RSS.....	91
Wykres 24.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL z TIS – przy braku uwzględnienia RSS	92

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura 3-stanowego modelu <i>Partitioned Survival</i>	16
------------	--	----

• Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 70.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
2. analizę wrażliwości	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych i przeprowadzenie analizy w formie CMA, analiza zawiera jedynie zestawienie oszacowań kosztów, rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. oraz Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. – Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik k analizie
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. , Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. oraz Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.4	
<p>Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.</p>	<p>Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. oraz Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p>
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<p>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Nie dotyczy</p> <p>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Nie dotyczy</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia Zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, niemniej jednak analiza przeprowadzona została w formie CMA i tym samym nie uwzględniono efektów zdrowotnych. W konsekwencji przeprowadzenie oszacowań wskazanych w pkt. 1-3 nie jest możliwe.</p> <p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Nie dotyczy</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Tabela 56</p>
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A. Przeglądy systematyczne

A.1. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [111],
- AOTMiT [112],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [113],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [114],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [115],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [116],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [117],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [118].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 71).

Tabela 71
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – aksykabtagen cyloleucel; • Populacja z DLBCL; • Raportowane wie kości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłączenie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż aksykabtagen cyloleucel

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 425 579
#2	Yescarta OR "axicabtagene cyloleucel" OR AXI-CEL	225
#3	#1 AND #2	43
Data przeszukania: 4 lutego 2021 r.		

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	<i>Yescarta</i>	0	0
CADTH	Keyword: <i>Yescarta</i> Result type: <i>Reports</i>	2	0
HAS	Keyword: <i>Yescarta</i> Type <i>French website</i>	3	1
ISPOR	Keyword: <i>Yescarta</i> Topic: <i>Economic Evaluation</i>	5	2
NICE	Keyword: <i>Yescarta</i> Type: <i>Guidance</i>	1	1
SMC	Keyword: <i>Yescarta</i> Type: <i>Published</i>	1	1
CRD	Any field: <i>Yescarta</i>	0	0
Łącznie		12	5
Data przeszukania: 4 lutego 2021 r.			

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 55 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 13 pozycji, w tym 6 z bazy PubMed, 1 z NICE, 1 z SMC, 1 z HAS, 2 z ISPOR oraz 2 z analizy referencji. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 7 pozycji. Opis odnalezionych publikacji przedstawiono w Tabeli 74.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Schemat 1).

Schemat 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych

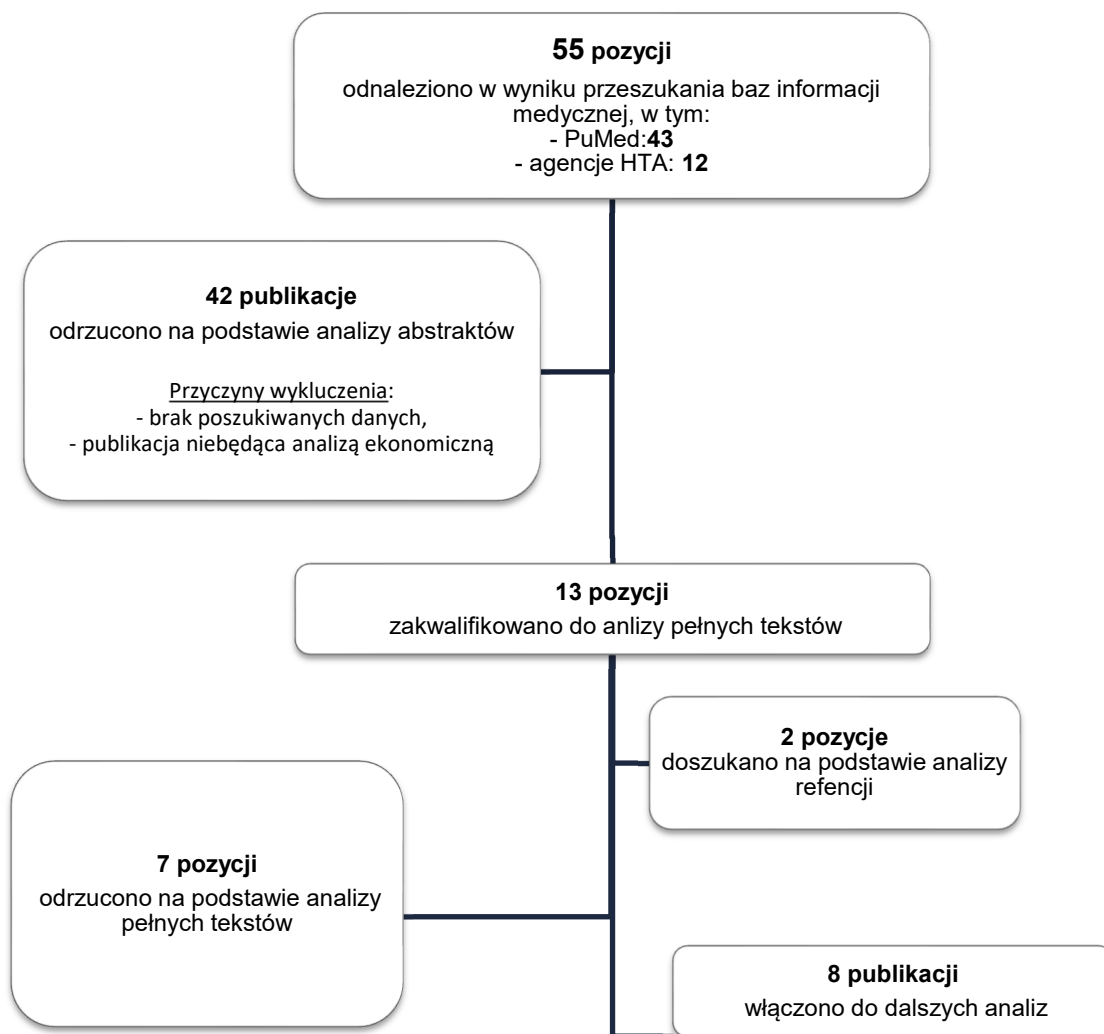


Tabela 74.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Użyteczności	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH 2019 (Kanada) [105]	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego, którzy nie kwalifikują się do ASCT	AXI-CEL vs SoC (GEM, etopozyd, cyklofosfamid)	<i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	Dożywotni (44 lata)	Na podstawie ZUMA-1	QALY: AXI-CEL 8,69 SoC: 2,78	1,5% koszty i efekty zdrowotne
ICER_Final_Evidence_Report_2018 (USA) [106]	Pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z limfocytów B, którzy nie kwalifikują się do HSCT	AXI-CEL vs SoC (chemioterapia)	<i>"semi-Markov partitioned survival model"</i> CUA	Dożywotni, Cykl miesięczny	Na podstawie Chen 2017: Brak odpowiedzi na leczenie: 0,39 Odpowiedź na leczenie: 0,83 Odpowiedź na leczenie po 5. latach: 0,83	QALY: AXI-CEL 5,87 SoC: 2,48 LY: AXI-CEL 7,35 SoC: 3,23	3% koszty i efekty zdrowotne
HAS CT17214 [103] (Francja)	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	AXI-CEL vs SoC (R-GEMOX, R-DHAP, R-DHAC, R-DHAOX, R-ICE, R-GDP)	<i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	Dożywotni (34 lata), cykl 30 dni	Na podstawie ZUMA-1 Brak progresji choroby 0,673 Progresja choroby 0,602	QALY: AXI-CEL 5,22 SoC: 2,13 LY: AXI-CEL 6,82 SoC: 2,82	4% koszty i efekty zdrowotne
NHS SMC2114 [104] (Szkocja)	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	AXI-CEL vs SoC (GEM, GEM-P, RGCVP, RVP)	<i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	Dożywotni (44 lata), cykl 1 miesiąc	Na podstawie ZUMA-1 (nie przedstawiono danych)	Różnica QALY: 4,10 Różnica LY: 5,51	3,5% koszty i efekty zdrowotne
NICE TA559 [57] (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL lub PMBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	AXI-CEL vs SoC (R-DHAP, R-GDP, R-ICE, R-IVE, radioterapia)	<i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	Dożywotni (44 lata), cykl 1 miesiąc	Na podstawie ZUMA-1 Brak progresji choroby 0,722 Progresja choroby 0,647	Różnica QALY: 4,30 Różnica LY: 5,80	3,5% koszty i efekty zdrowotne
Lin 2019 [119] (USA)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia lub pacjenci,	AXI-CEL vs SoC (R-DHAP, R-GDP, R-GEMOX, R-ICE) jako terapia pomostowa przed auto- lub allo-SCT	Model Markowa, CUA	Dożywotni, cykl 1 miesiąc	Na podstawie Doordujn 2005; Shaw 2005, Tengs 2000 Leczenie AXI-CEL 0,50; remisja po leczeniu AXI-CEL 0,70; leczenie SoC	QALY: AXI-CEL 5,50; SoC 1,78 LY: AXI-CEL: 11,8; SoC 3,65	3% koszty i efekty zdrowotne

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Użyteczności	Wyniki	Stopa dyskontowa
	u których wystąpił nawrót do 12 miesięcy po otrzymaniu ASCT				0,63; remisja po leczeniu SoC 0,71; progresja choroby 0,45		
Whittington 2019 [101] (USA)	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia systemowego	AXI-CEL vs SoC (R-DHAP)	Drzewo decyzyjne oraz <i>semi-Markov Partitioned survival, mixture cure</i> CUA	2-letni oraz dożywotni, cykl 1 miesiąc	Na podstawie Chen 2017 Brak progresji choroby 0,83 Progresja choroby 0,39	2-letni horyzont: QALY: AXI-CEL 0,91; SoC 0,34 LY: AXI-CEL 1,39; SoC 0,48 Dożywotni horyzont, w zależności od sposobu modelowania krzywych przeżycia QALY: AXI-CEL 2,07 – 7,62; SoC 0,55 – 2,72 LY: AXI-CEL 2,83 – 9,19; SoC 0,94 – 3,37	3% koszty i efekty zdrowotne
Roth 2018 [102] (USA)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL po przynajmniej 2 liniach leczenia	AXI-CEL vs SoC (R-DHAP)	<i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	Dożywotni, cykl 1 miesiąc	Na podstawie ZUMA-1, Doordijn 2005, Best 2005, Chen 2017 Leczenie AXI-CEL 0,740 remisja <6 miesięcy 0,782 długotrwała remisja (>6 miesięcy) remisja 0,823 leczenie SoC 0,673 progresja choroby 0,390	QALY: AXI-CEL 7,67; SoC 1,13 LY: AXI-CEL 9,49; SoC 2,60	3% koszty i efekty zdrowotne

R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna), R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna), R-DHAC (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, karboplatyna), R-DHAox (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna), R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), R-GPD (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna); GEM (gemcytabina, metyloprednizolon); GEM-P (gemcytabina, metyloprednizolon, cisplatyna); RGCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon); RVP (rytuksymab, winblastyna, prednizolon); R-IVE (rytuksymab, ifosfamid, epirubicyna, etopozyd)

A.2. Przegląd użyteczności

Celem odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z DLBCL przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających jakość życia oraz strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 75, Tabela 76).

Tabela 75
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

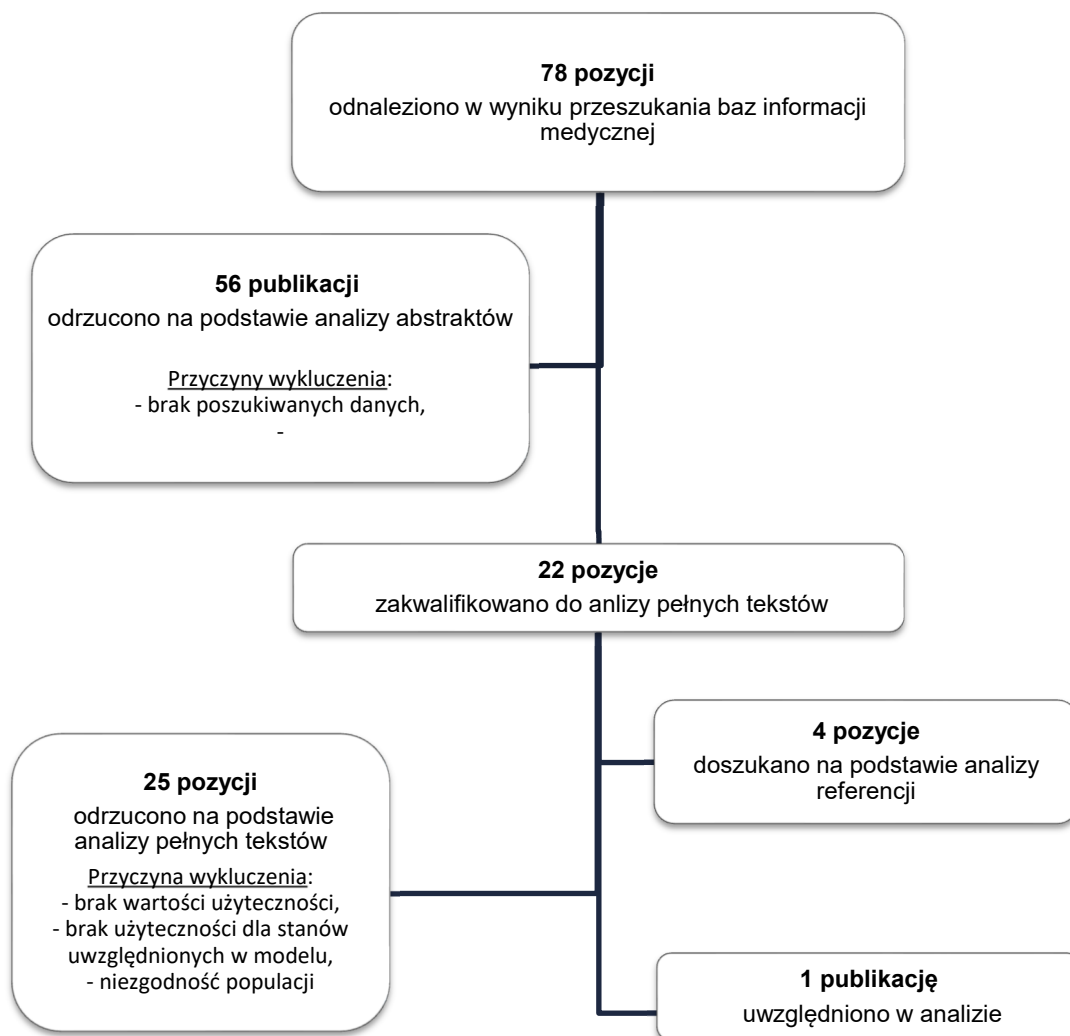
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z chłoniakiem nieziarniczym, • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych modelu, • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D lub na skalach generycznych, 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów, • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu, • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 76.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"non-Hodgkin's lymphoma" OR "non-Hodgkin lymphoma" OR "non-Hodgkins lymphoma" OR "B-cell lymphoma"	57 407
#2	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR HUI OR "quality-adjusted life years" OR QALY	49 798
#3	#1 AND #2	78
Data przeszukania: 4 lutego 2021 r.		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 78 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 22 pozycje. Na podstawie analizy referencji do przeglądu włączono dodatkowo 4 publikacje. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 25 pozycji. W analizie uwzględniono dane pochodzące z 1 badania. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Schemat 2).

Schemat 2.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



Charakterystykę odnalezionych badań zamieszczono poniżej. Spośród odnalezionych publikacji w analizie uwzględniono wartości prezentowane w badaniu Ferguson 2008 [63], w którym przedstawiono użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową po III linii leczenia. Pozostałe badania zostały przeprowadzone w populacjach pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym nowozdiagnozowanych, ewentualnie z nawrotem choroby, co nie odpowiada liniom leczenia analizowanej populacji.

Tabela 77.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej

Publikacja (źródło danych o jakości życia)	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania, z którego zaczerpnięto dane o jakości życia	Wyniki	Uwagi
Whittington 2019 [101], Best 2005 [120], Knight 2004 [121] (na podstawie Doorduijn 2003 [122])	EQ-5D	Cel: ocena jakości życia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym Badana grupa: nowozdiagnozowani pacjenci powyżej 65. r. ż. z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (w tym 51% z DLBCL) Charakterystyka grupy: 132 osoby, stadium II-IV Państwo: Holandia, Belgia	PF: 0,83; PD: 0,38	Pacjenci nowo zdiagnozowani – nie uwzględniono w analizie
Prettyjohns 2018 [123], Papaioannou 2012 [124] (na podstawie Wild 2006)	EQ-5D	Cel: ocena jakości życia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym Badana grupa: pacjenci powyżej 18. r. ż. z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym Charakterystyka grupy: 222 osoby, w tym nowozdiagnozowane z aktywną chorobą (23%), z nawrotem choroby (16%), częściową odpowiedzią (18%), całkowitą odpowiedzią (30%) oraz wolne od objawów choroby (12%), ze statusem 0-2 wg ECOG Państwo: Wielka Brytania	PF: 0,805 (SE=0,018); PD: 0,7363 (SE=0,038)	Pacjenci nowo zdiagnozowani lub z nawrotem – nie uwzględniono w analizie
Muszbeek 2016 [125] (na podstawie TA178)	EQ-5D	Cel: ocena jakości życia pacjentów z rakiem nerki Badana grupa: pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki wcześniej nieleczeni, u których można zastosować immunoterapię Charakterystyka grupy: 3 grupy pacjentów: 750 osób, ze statusem 0-1 wg ECOG; 629 osób z przynajmniej 3 złymi czynnikami rokowniczymi; 649 osób po usunięciu nerki Państwo: badania wieloośrodkowe	pierwsza linia, dobre rokowania PF: 0,78 (SE=0,01); PD: 0,70 (SE=0,02) pierwsza linia, złe rokowania PF: 0,60 (SE=0,06); PD: 0,45 (SE=0,04) druga linia PF: 0,76 (SE=0,03); PD: 0,68 (SE=0,04)	Pacjenci nowo zdiagnozowani – nie uwzględniono w analizie
van Keep 2016 [126] (na podstawie badania LYM-3002)	EQ-5D	Cel: ocena jakości życia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka Badana grupa: nowozdiagnozowani pacjenci powyżej 18. r. ż. z chłoniakiem z komórek płaszczka, u których nie można przeprowadzić przeszczepu szpiku Charakterystyka grupy: stadium II-IV, ze statusem 0-2 wg ECOG Państwo: badanie wieloośrodkowe	pierwsza linia PF: 0,764; PD: 0,693 druga linia PF: 0,764; PD: 0,45	Pacjenci nowo zdiagnozowani – nie uwzględniono w analizie
van Keep 2016 [126] (na podstawie Doorduijn 2005 [127])		Cel: ocena jakości życia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym Badana grupa: pacjenci powyżej 65. r. ż. nowozdiagnozowani z agresywnym NHL Charakterystyka grupy: 132 osoby w stadium II-IV; ze statusem 0-4 wg WHO		Pacjenci nowo zdiagnozowani – nie uwzględniono w analizie

Publikacja (źródło danych o jakości życia)	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania, z którego zaczerpnięto dane o jakości życia	Wyniki	Uwagi
Państwo: Holandia				
Soini 2012 [128] (na podstawie Pettengel 2008 [129])	FACT-G mapowane na EQ-5D	Cel: ocena jakości życia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym Badana grupa: pacjenci powyżej 18. r. ż. z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym Charakterystyka grupy: 222 osoby, w tym nowozdiagnozowane (23%), z nawrotem (16%), częściową odpowiedzią (18%), całkowitą odpowiedzią (30%) oraz wolne od objawów choroby (12%), ze statusem 0-2 wg ECOG Państwo: Wielka Brytania	PF: 0,78 (SE=0,03); PD: 0,62 (SE=0,06)	Pacjenci nowo zdiagnozowani lub z nawrotem – nie uwzględniono w analizie
Soini 2011 [130], Ray 2010 [131], Kasteng 2008 [132] (na podstawie Pettengel 2008 [129])	FACT-G mapowane na EQ-5D	Cel: ocena jakości życia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym Badana grupa: pacjenci powyżej 18. r. ż. z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym Charakterystyka grupy: 222 osoby, w tym nowozdiagnozowane z aktywną chorobą (23%), z nawrotem choroby (16%), częściową odpowiedzią (18%), całkowitą odpowiedzią (30%) oraz wolne od objawów choroby (12%), ze statusem 0-2 wg ECOG Państwo: Wielka Brytania	PF: 0,805 (SE=0,018); PD: 0,618 (SE=0,056)	Pacjenci nowo zdiagnozowani lub z nawrotem – nie uwzględniono w analizie
Ferguson 2008 [63]	TTO	Cel: ocena jakości życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową Badana grupa: populacja ogólna Wielkiej Brytanii Charakterystyka grupy: 60 osób Państwo: Wielka Brytania	pierwsza linia PF: 0,777 (SE=0,024); PD: 0,540 (SE=0,026) druga linia PF: 0,650 (SE=0,027); PD: 0,470 (SE=0,028) trzecia linia PF: 0,428 (SE=0,028); PD: 0,279 (SE=0,027)	Uwzględniono dane dla trzeciej linii leczenia