



IGNORANTIA NOCET

Tepkinly[®] (epkorytamab)

stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA sp. z o. o.

ul. Modra 90/111

02-661 Warszawa

Tel. biuro: +48 533 399 146

E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 29.03.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55

cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595

michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana 29.03.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2024.6.MPK z dnia 8 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26.10.2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Kontrola jakości;• Zdefiniowanie populacji;• Oszacowanie wielkości populacji docelowej;• Opracowanie możliwych scenariuszy;• Aspekty etyczne i społeczne• Wnioski końcowe
	<ul style="list-style-type: none">• Kontrola jakości
	<ul style="list-style-type: none">• Ocena kosztów

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	14
2. Analiza wpływu na budżet.....	14
2.1. Metodyka analizy	14
2.2. Horyzont czasowy	15
2.3. Perspektywa.....	16
2.4. Scenariusze porównywane	16
2.5. Populacja.....	17
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	17
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	24
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	26
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	27
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	30

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	30
2.6. Analiza kosztów.....	31
2.6.2. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	31
2.6.3. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej.....	41
2.6.4. Koszt komparatora nieuwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	43
2.6.5. Modelowanie kosztów.....	47
2.6.6. Podsumowanie kosztów.....	50
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	52
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	55
2.8.2. Aktualne wydatki budżetowe.....	55
2.8.3. Prognozowane wydatki budżetowe.....	56
3. Analiza wrażliwości.....	62
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	76
5. Aspekty etyczne i społeczne.....	76
6. Ograniczenia.....	78
7. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	80
8. Załączniki.....	82
8.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej ..	82

8.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	82
9. Spis tabel	85
10. Spis rysunków	88
11. Bibliografia.....	89

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
Axi-cel	aksykabtagen cyloleucel
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
auto-HSCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
b.d.	brak danych
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – Terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
CD20	ang. <i>Cluster of Differentiation 20</i> – klaster różnicowania antygeny 20
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	chemioimmunoterapia
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CT	chemioterapia
DHAP	schemat chemioterapii z deksametazonem, cytarabiną i cisplatiną
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EPCO	epkorytamab
GDP	schemat chemioterapii z gemcytabiną, deksametazonem i cisplatiną
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – podanie dożylnie
ICAN	ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> – zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICE	Schemat chemioterapii z ifosfamidem, karboplatiną i etopozydem

Skrót	Rozwinięcie
IgG1	ang. <i>Immunoglobulin G, subclass 1</i> – immunoglobulina G podtypu 1
IS	istotność statystyczna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Len+R	Schemat chemioterapii z lenalidomidem i rytuksymabem
m.c.	masa ciała
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – metoda porównania pośredniego uwzględniająca korektę ze względu na charakterystykę analizowanych populacji
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
Pola+BR	schemat leczenia z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem
R-DHAP	Schemat chemioterapii z deksametazonem, cytarabiną, cisplatyną oraz rytuksymabem
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – rzeczywista dawka podana pacjentowi w porównaniu z planowaną dawką
R-GemOx	schemat chemioimmunoterapii uwzględniający podanie gemcytabiny z oksaliplatyną i rytuksymabem
R-ICE	Schemat chemioterapii z ifosfamidem, karboplatiną, etopozydem oraz rytuksymabem
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RWD	ang. <i>real-world evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
Tafa+Len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do zakończenia leczenia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tepkinly® (epkorytamab, EPCO) w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina. Mimo dostępnych opcji leczenia, nawrót choroby lub oporność na leczenie występuje u ponad 30% chorych. Większość nawrotów DLBCL występuje dość szybko po rozpoczęciu leczenia, tj. już po 2 latach. A wraz z kolejnymi niepowodzeniami oraz potrzebą leczenia w kolejnych liniach drastycznie spada jakość życia chorych oraz rokowanie na wyleczenie. Już sama diagnoza chłoniaka stanowi bardzo duże obciążenie dla chorego, a kolejne niepowodzenia leczenia i nawroty choroby prowadzą do znaczącego pogłębienia problemów z funkcjonowaniem. Leczenie kolejnych linii zwiększa obciążenie dla chorych, ich opiekunów, ale przede wszystkim dla płatnika i systemu. Dotychczas stosowanego leczenia przy pomocy chemioterapii, terapii CAR-T, czy innych schematów terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego – terapii skojarzonej z wykorzystaniem polatuzumabu wedotyny, czy terapii z wykorzystaniem tafasytamabu, nie można uznać za wystarczające. Tepkinly® stanowi nowatorską opcję terapeutyczną dającą chorym nadzieję na wyleczenie. Terapia wykorzystuje nowy mechanizm działania (w porównaniu z dostępnymi aktualnie w leczeniu DLBCL technologiami), oparty na konstrukcji bispecyficznych przeciwciał IgG1 (ang. *Immunoglobulin G, subclass 1* – immunoglobulina G podtypu 1) wiążących komórki nowotworowe z ekspresją odpowiednich antygenów CD20 (ang. *Cluster of Differentiation 20* – klaster różnicowania antygeny 20) z endogennymi limfocytami T. Pozwala to na kierowaną terapię przeciwnowotworową przy jednoczesnym zaangażowaniu własnego układu odpornościowego

chorego. 



W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której epkorytamab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu R/R DLBCL stosowane są chemioimmunoterapia (CIT/CT), polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR), aksykabtagen cyloleucel (Axi-cel), tisagenlecleucel (Tisa-cel) oraz tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+Len). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której epkorytamab stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL po minimum 2 wcześniejszych liniach leczenia będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

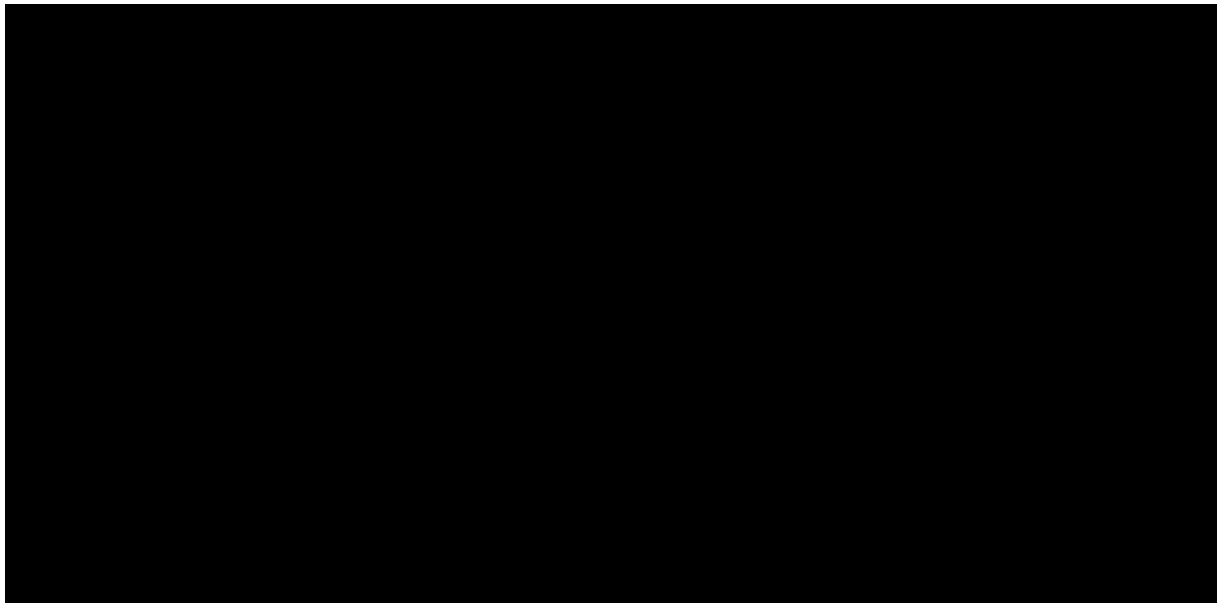
Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, kosztów przepisania i podania leku, kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów kwalifikacji chorych do programu lekowego, kosztów diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztów leczenia wspomagającego oraz kosztów leczenia (terapii) po progresji.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Ze względu na pomijalne koszty związane z leczeniem analizowanej populacji docelowej po stronie pacjenta, niniejszą Analizę wpływu na budżet wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

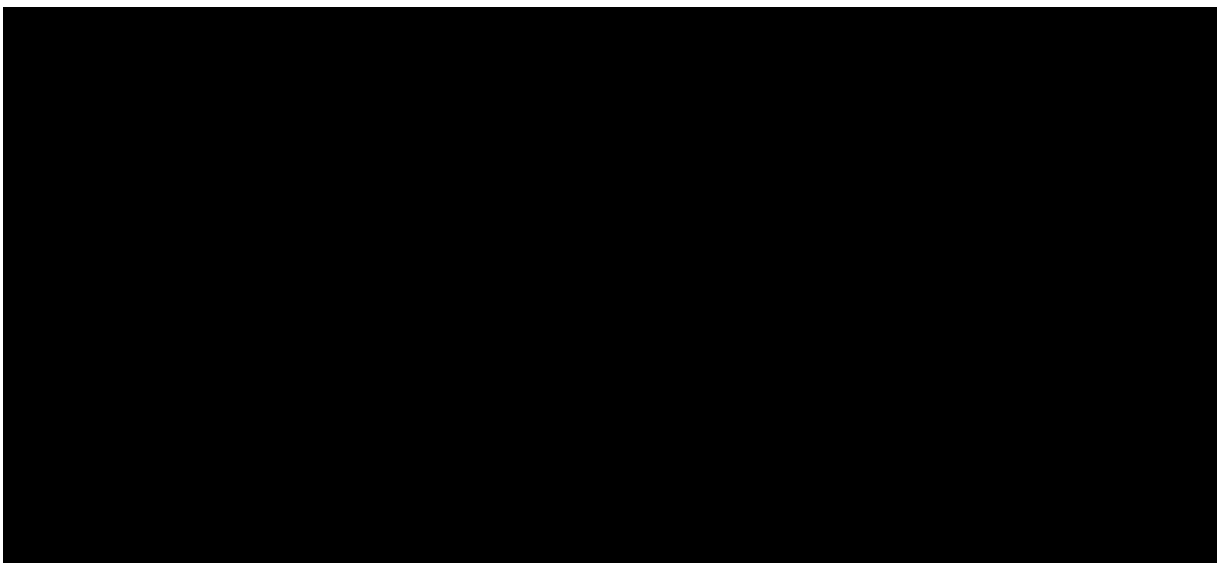
WYNIKI

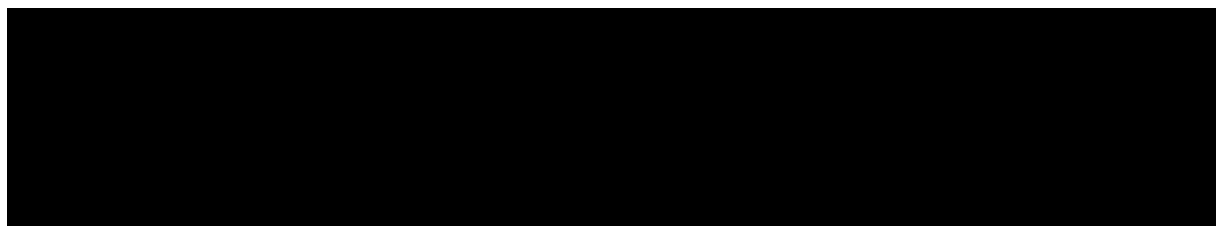
Oszacowanie populacji



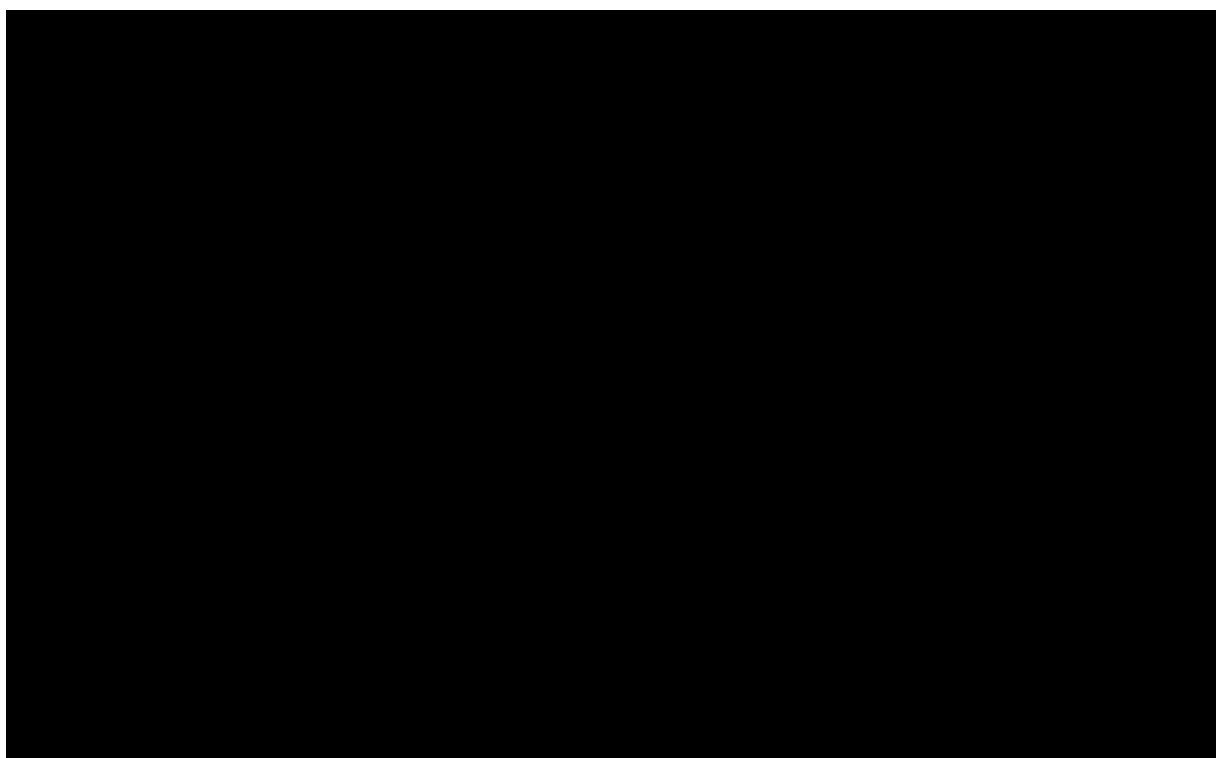
*wielkość stanowiąca pełny potencjał rynkowy wnioskowanego wskazania refundacyjnego

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

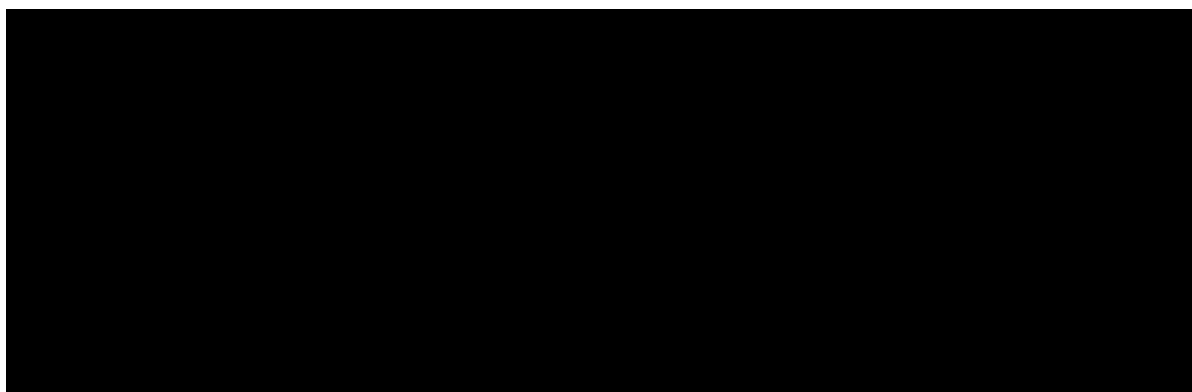


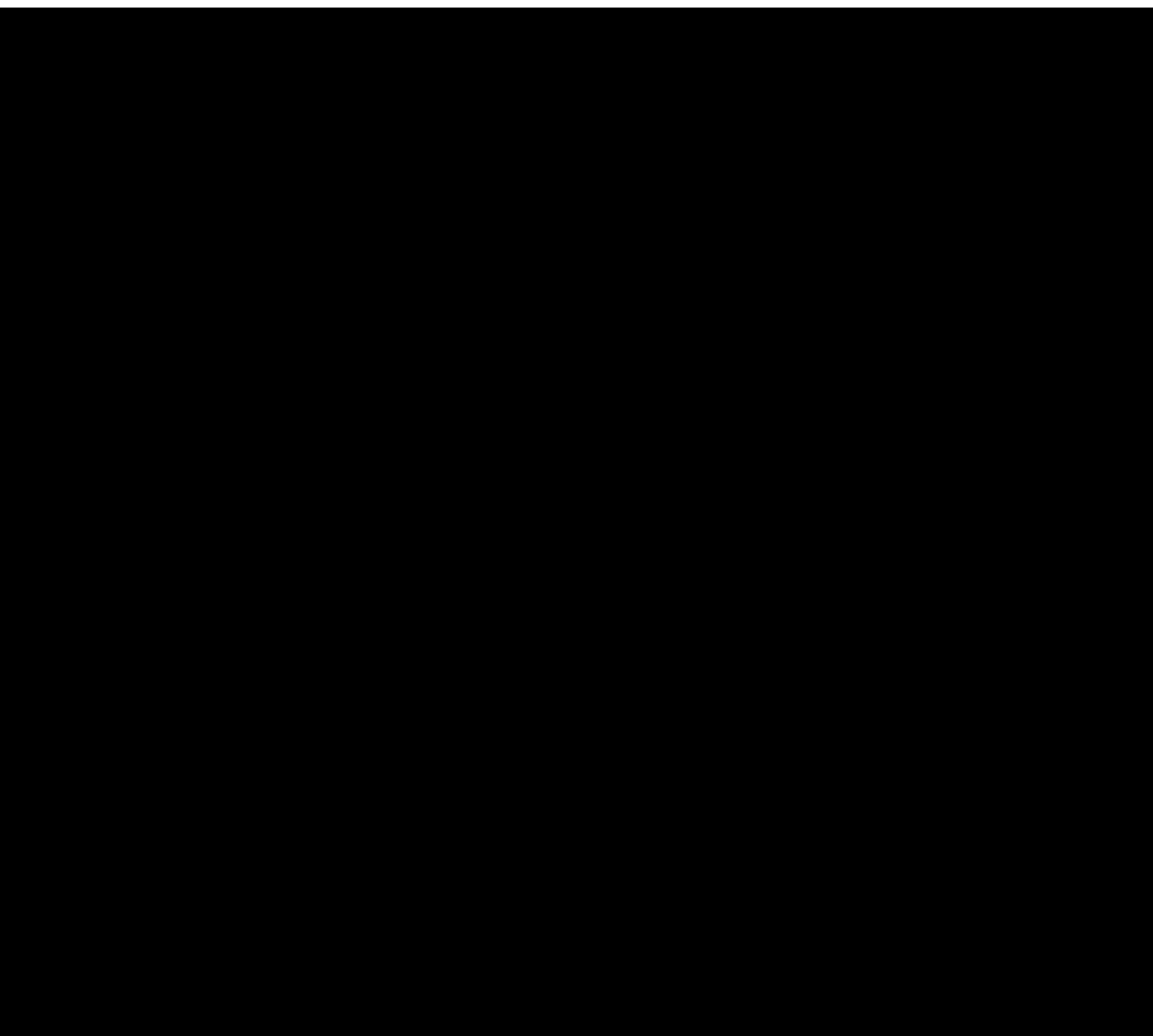


Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry / scenariusze (wskazano dla wariantu z RSS):





Pozostałe scenariusze nie powodują zmian w wynikach analizy większych lub mniejszych niż 10%.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

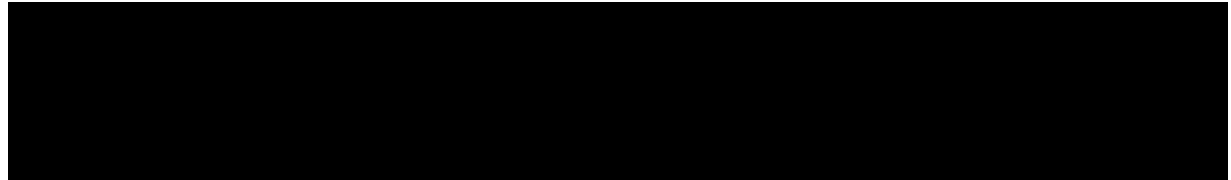
W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu ceny urzędowej leku epkorytamab (Tepkinly®) w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po minimum 2 wcześniejszych terapiach. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy chemioimmunoterapii (CIT), terapii CAR-T bądź leków

dostępnych w ramach programu lekowego – Pola-BR oraz Tafa+Len, będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Tepkinly®. [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Tepkinly® zapewni dorosłym chorym z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia dostęp do skuteczniejszej niż dotychczas terapii oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).



W analizie wykazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Tepkinly® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Tepkinly® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

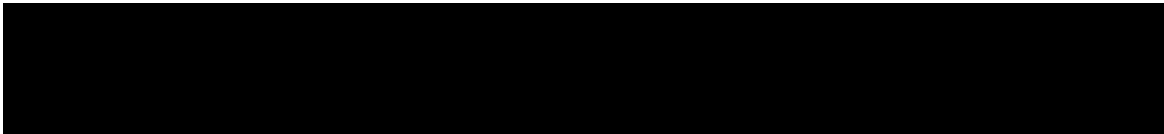
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia



Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tepkinly® (epkorytamab) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po minimum 2 wcześniejszych liniach leczenia. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tepkinly® w przedstawionym wskazaniu.

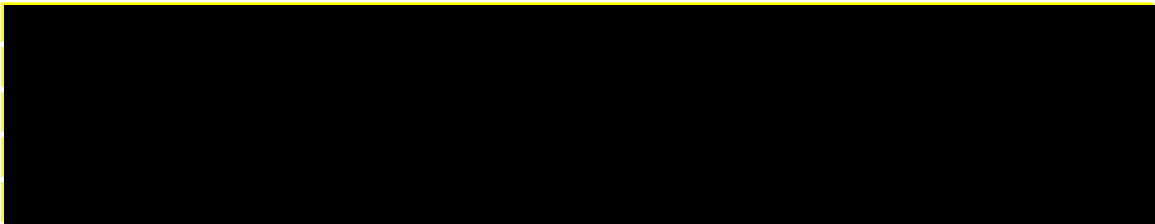
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

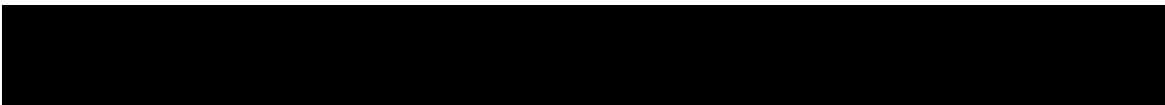
2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego.

3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

 Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (CIT – R-GemOX, Pola-BR, Axi-cel, Tisa-cel oraz Tafa+len). 



-
- 
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
 8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
 9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2024. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach Programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.5.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

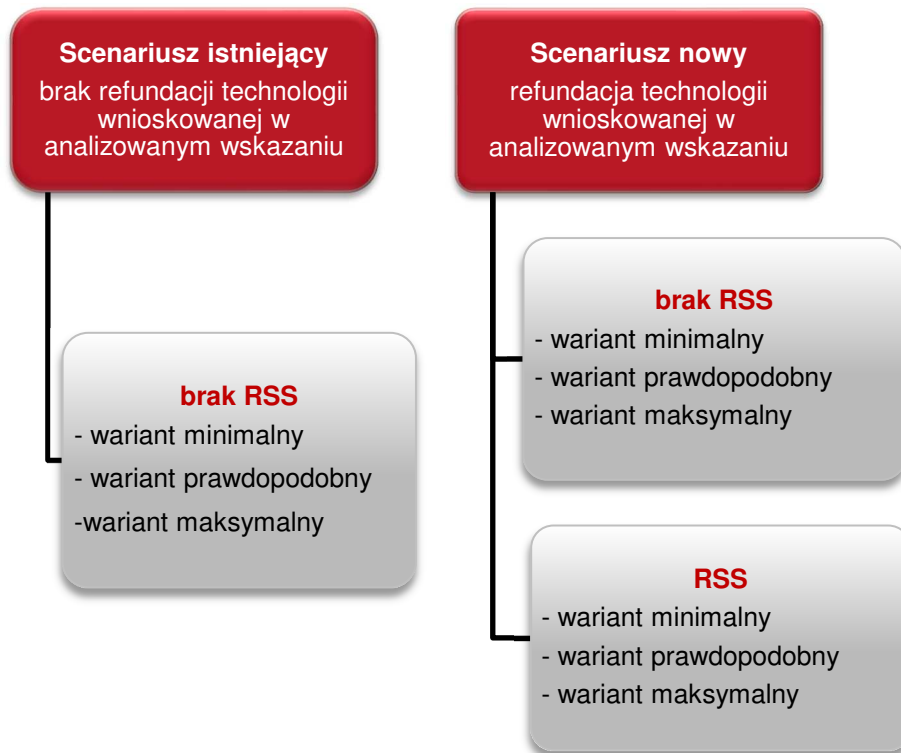
Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Tepkinly®*, epkorytamab wskazany jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.

DLBCL stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych spośród agresywnych podtypów NHL – chłoniaków niezziarniczych (NHL, ang. *non-Hodgkin Lymphoma*), odpowiadając za około 30-33% wszystkich jego przypadków [Singh 2018, Sehn 2021, Al-Hamadani 2015]. Uwzględniając globalne obciążenie NHL oceniane w publikacji *Bray 2018* oraz wskazywany odsetek występowania DLBCL, można określić, że częstość występowania DLBCL wynosi około 1-2 na 100 tys. na całym świecie. Zgodnie natomiast z danymi Orphanet szacowana częstość

występowania DLBCL wynosi 1 do 5 przypadków na 10 tys., spełniając tym samym kryteria choroby rzadkiej [Orphanet 2023]. Warto zauważyć, że częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem i jest większa wśród mężczyzn niż kobiet.

Zgodnie z danymi *PTOK 2020*, częstość występowania DLBCL w Europie szacowana jest na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok, przy czym znacząco wrasta wraz z wiekiem od 2 na 100 tys. w wieku 20-24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80–84 lat.

Uwzględniając aktualną populację Polski wedle *Danych GUS* - 37 766 tys. oraz wskazywaną częstość występowania na poziomie 1-2 przypadków na 10 000 chorych, można określić, że w Polsce mogłoby być diagnozowanych z DLBCL nawet około 5 666 chorych rocznie.

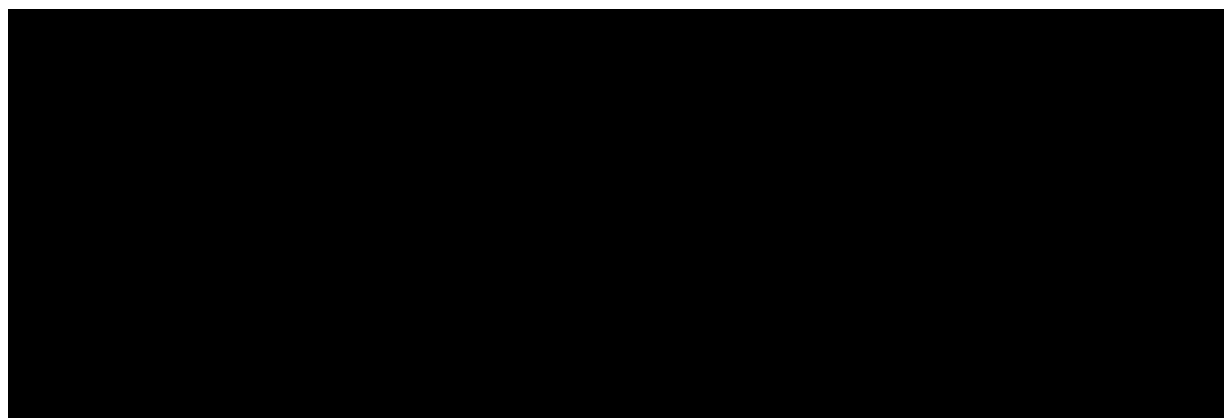
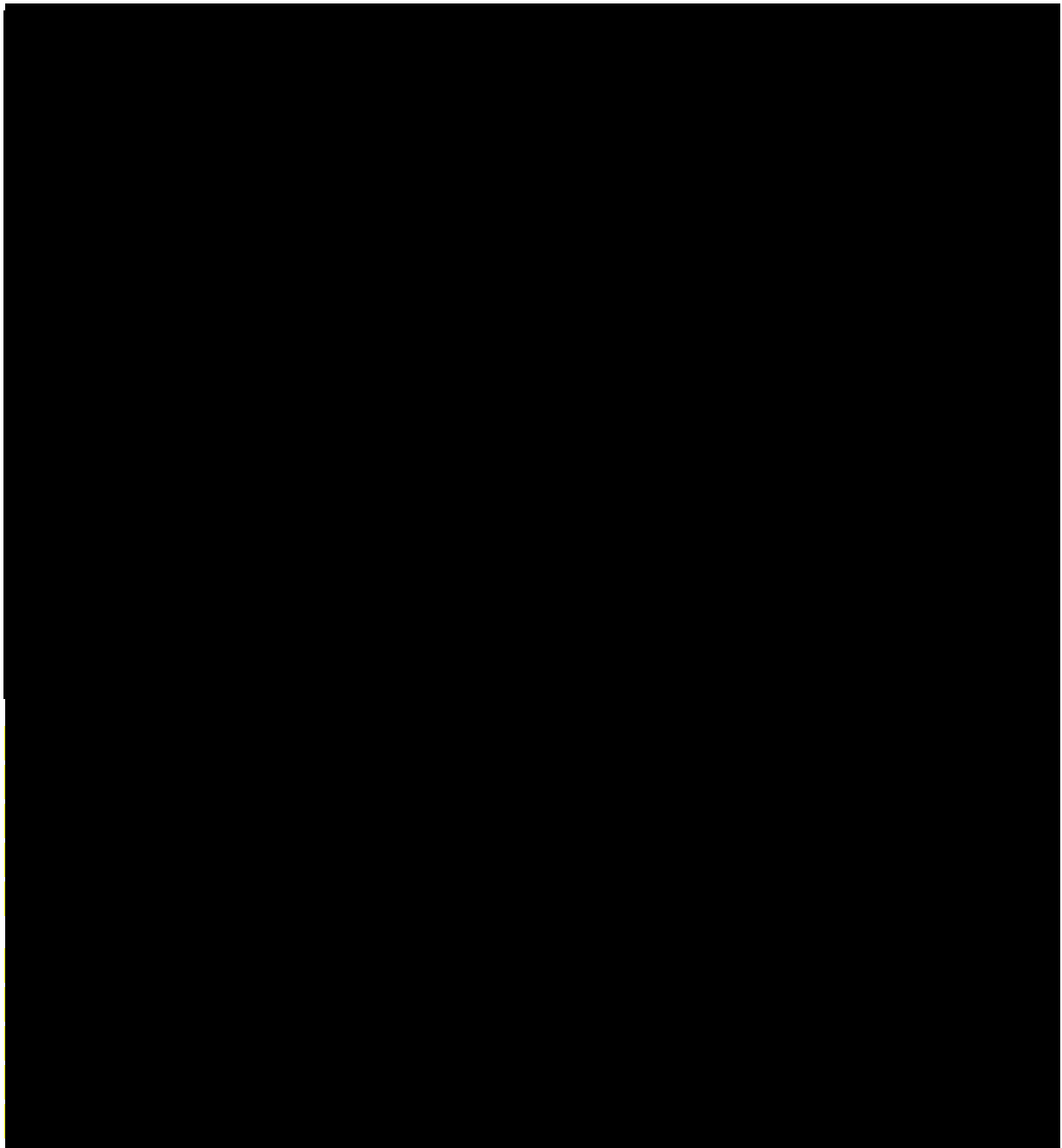
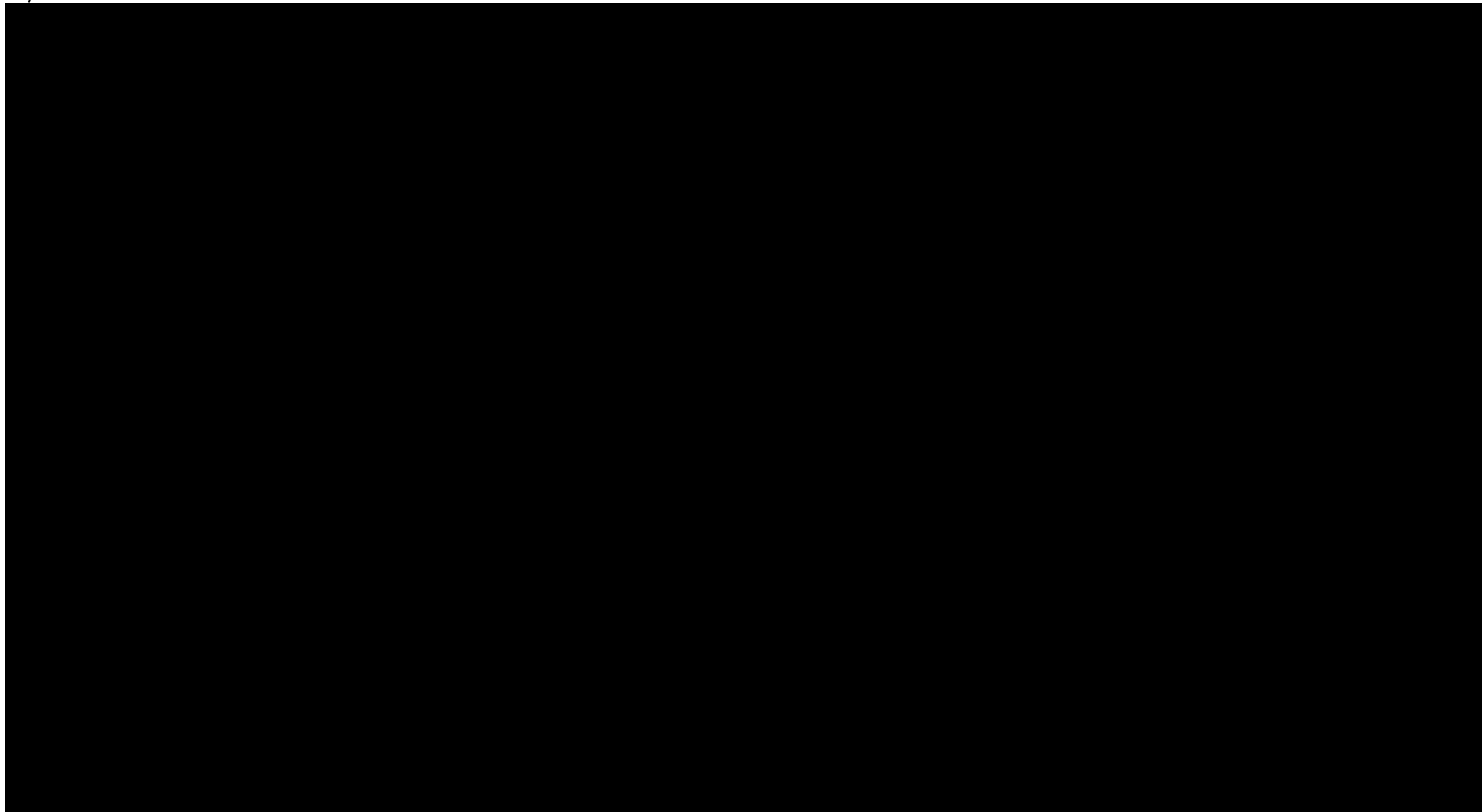


Tabela 1.



Rysunek 2.



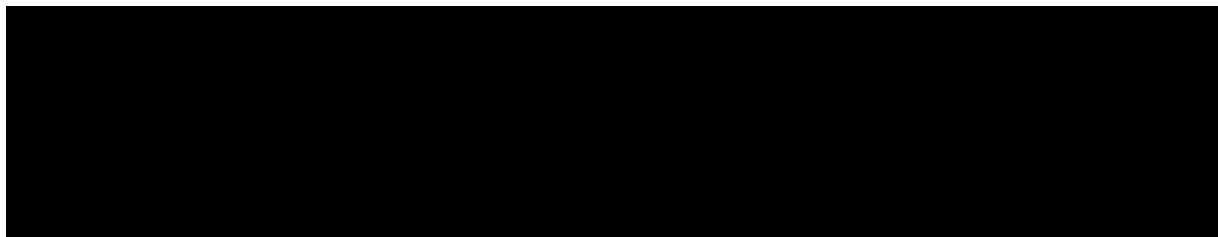


Tabela 2.

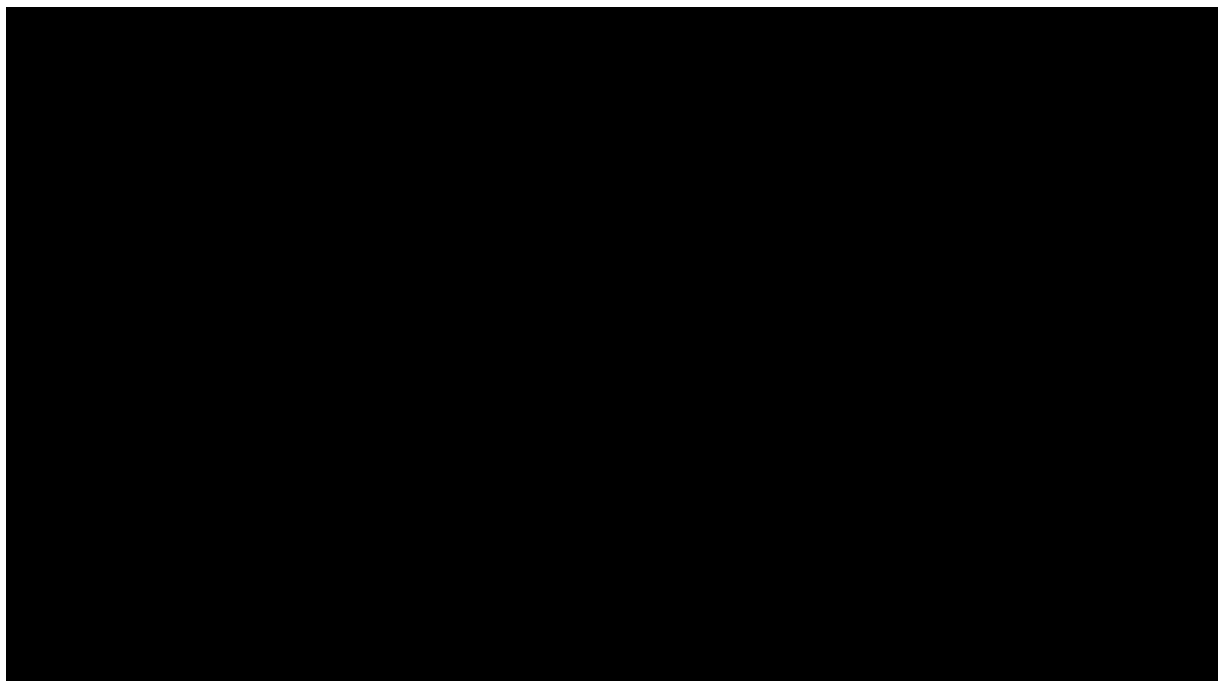


Tabela 3.

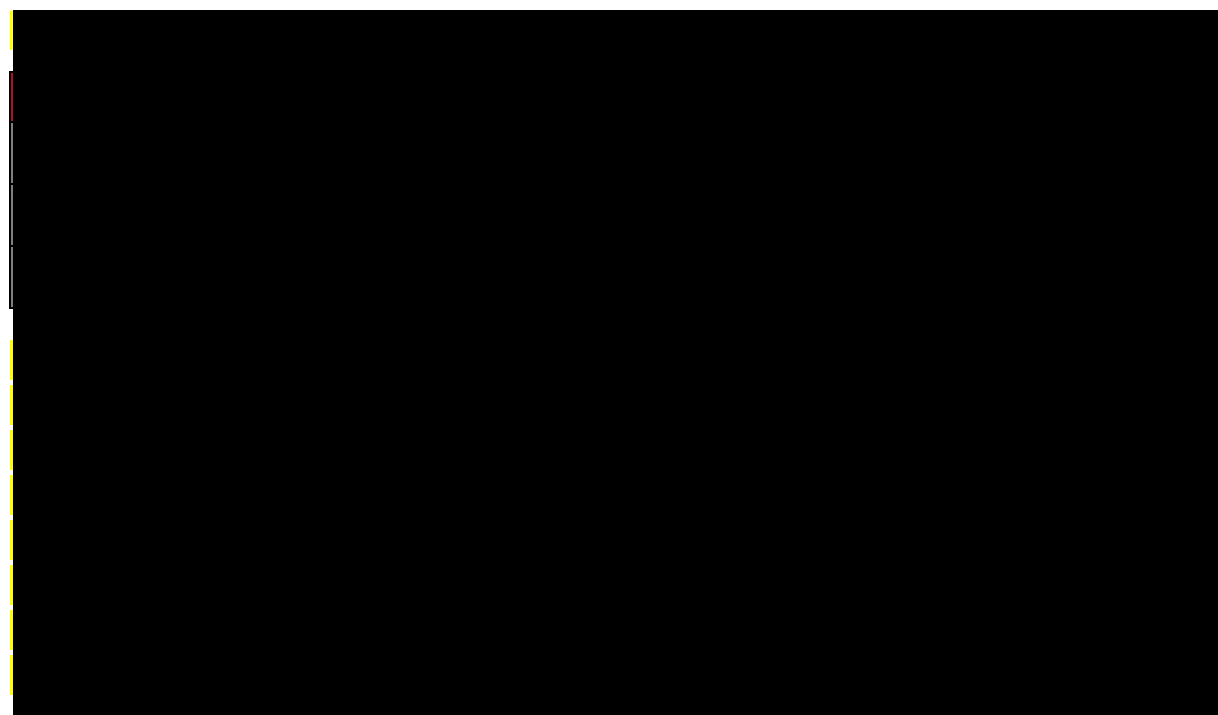




Tabela 4.

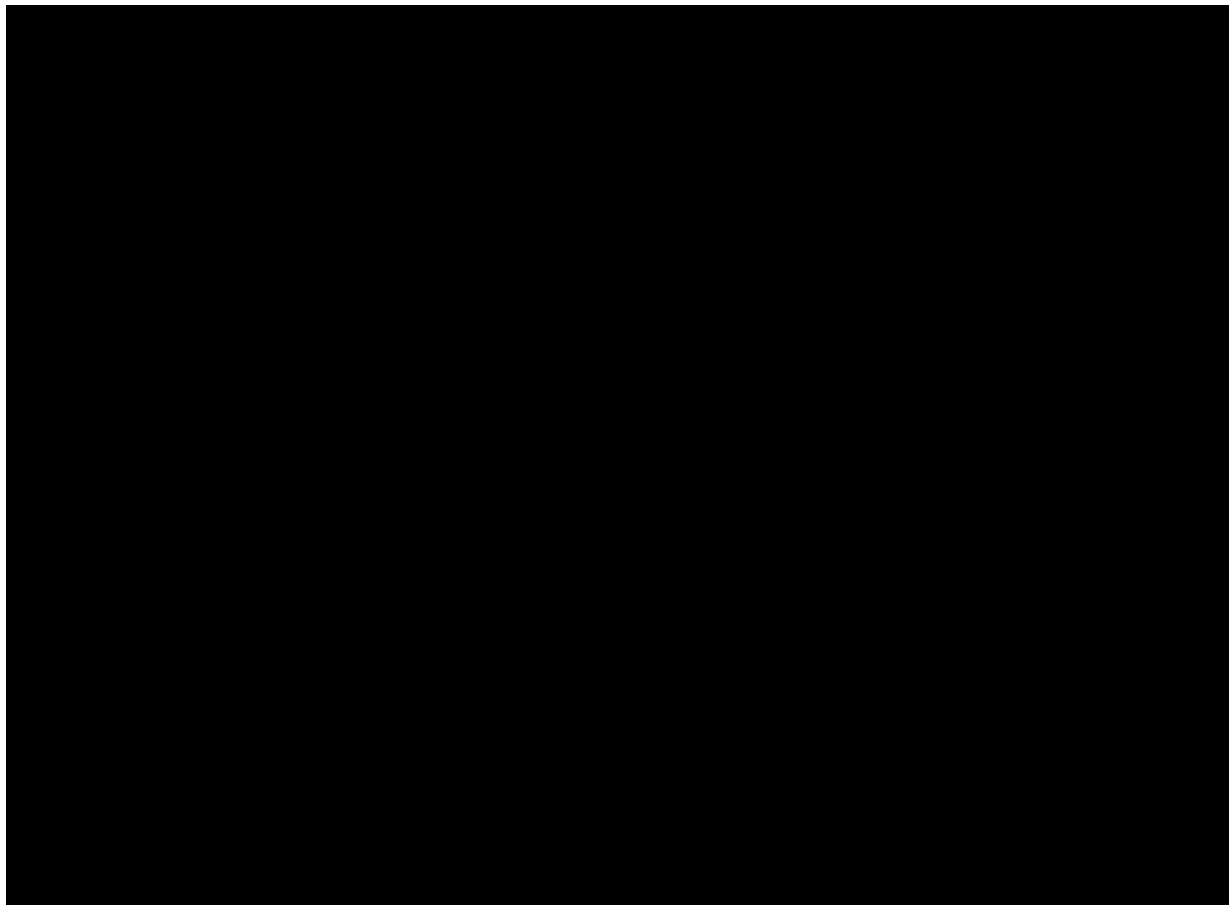
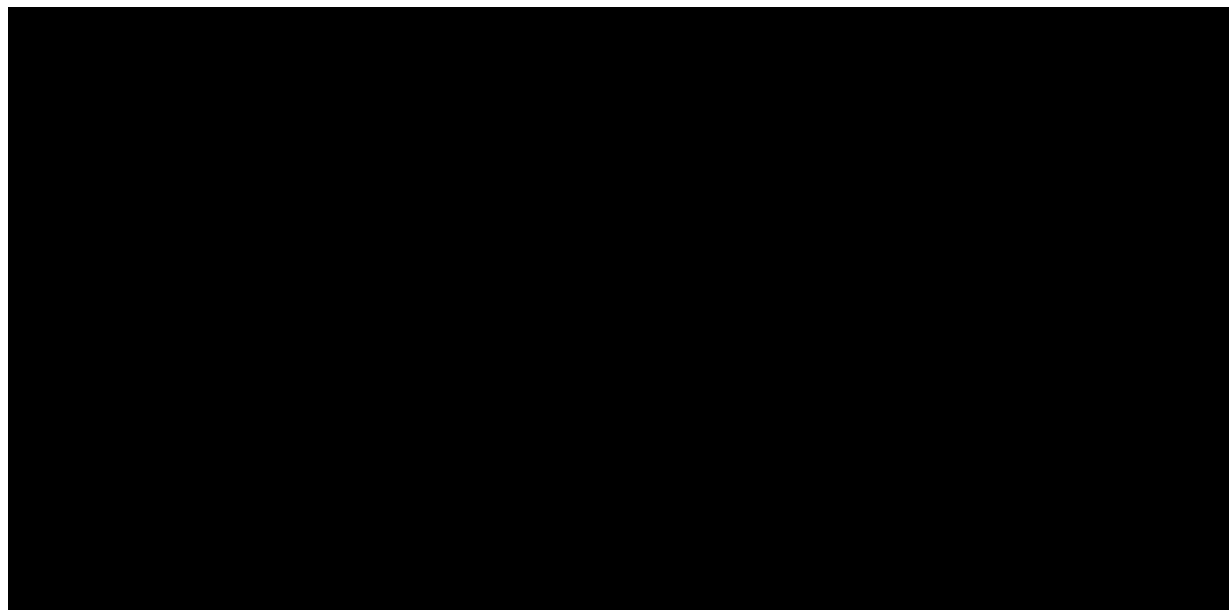
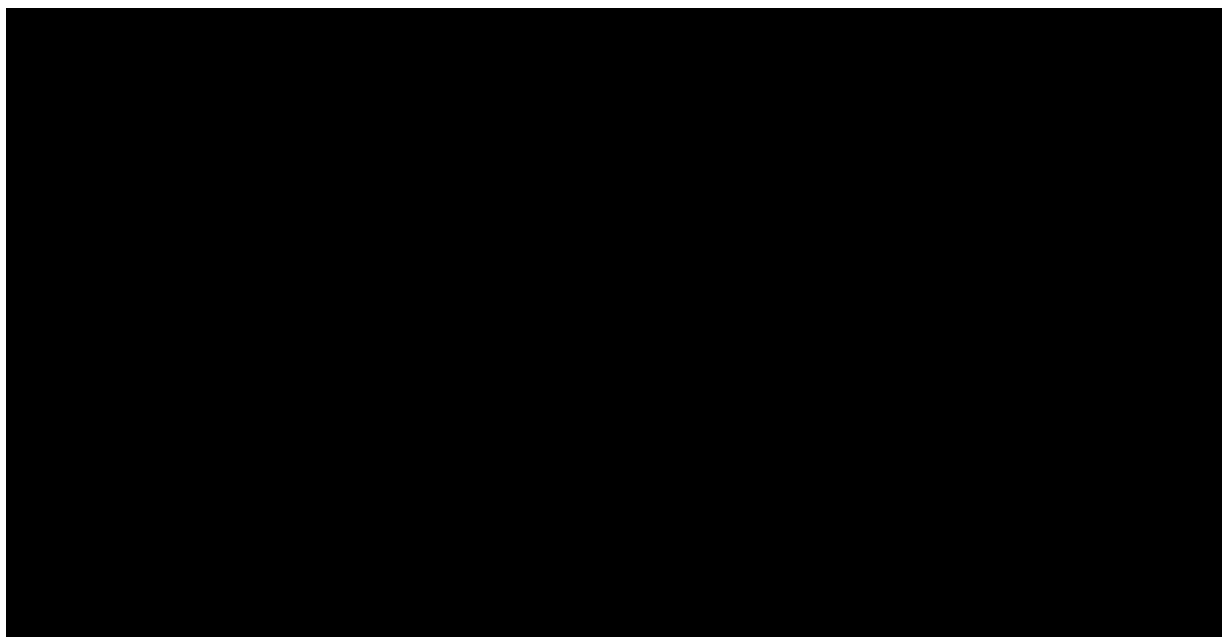


Tabela 5.





Poniższe sposób kalkulacji przedstawiono również na uproszczonym schemacie – na przykładzie wartości dla wariantu prawdopodobnego.

Rysunek 3.

Schemat szacowania populacji chorych z DLBCL oraz populacji obejmującej wszystkich chorych u których wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana

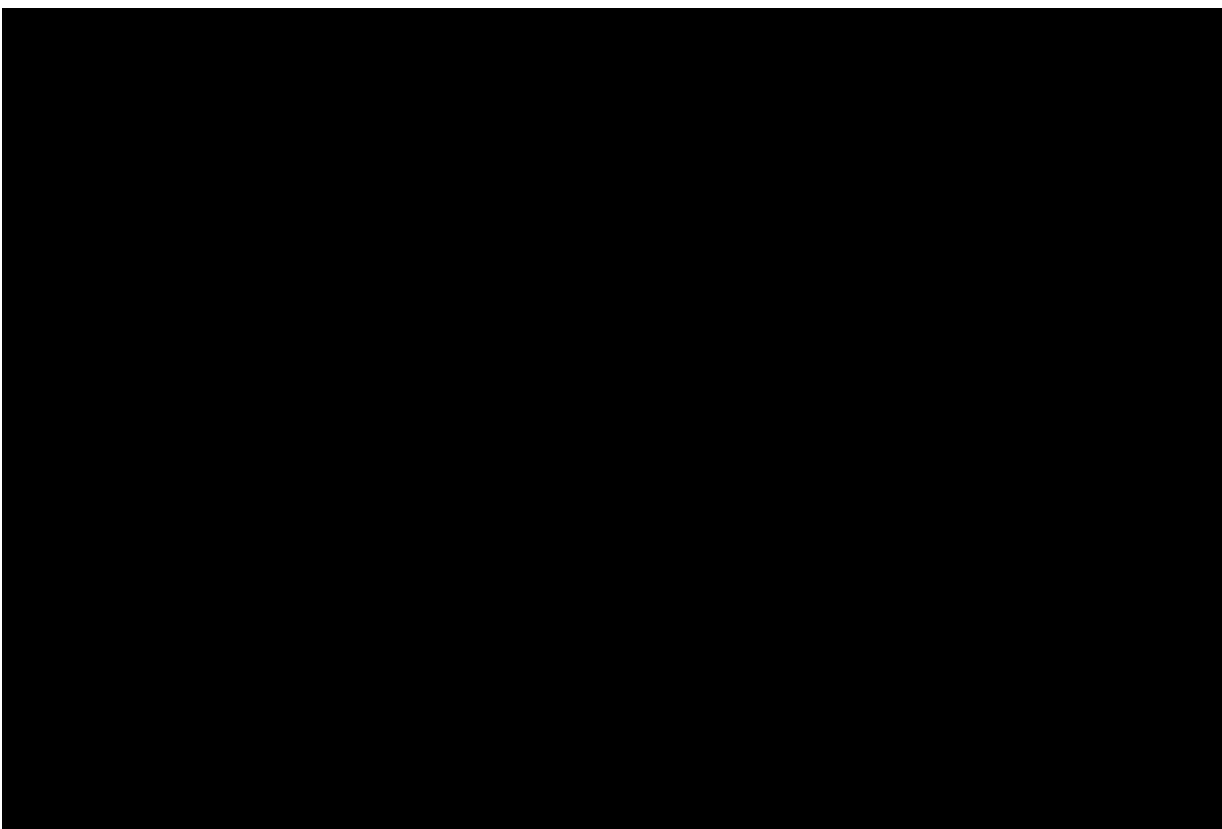
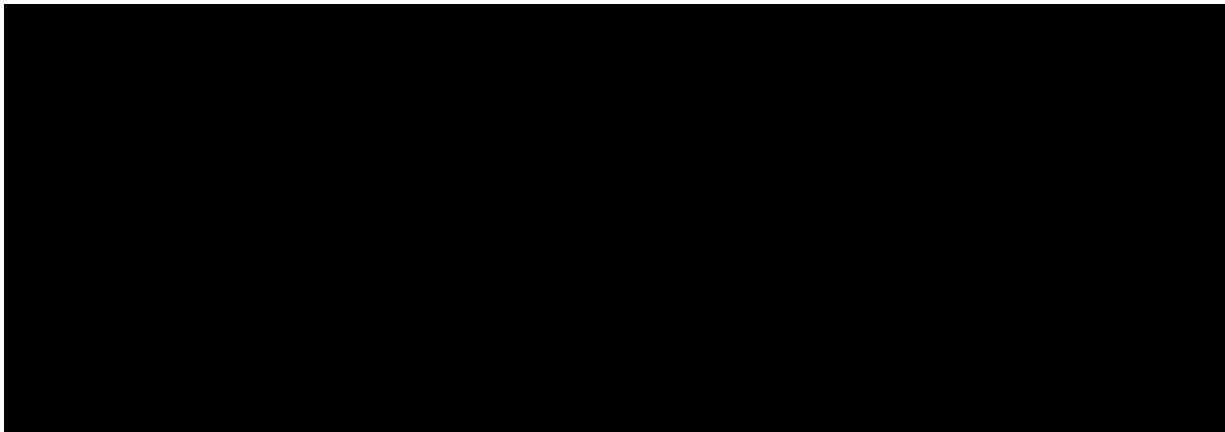



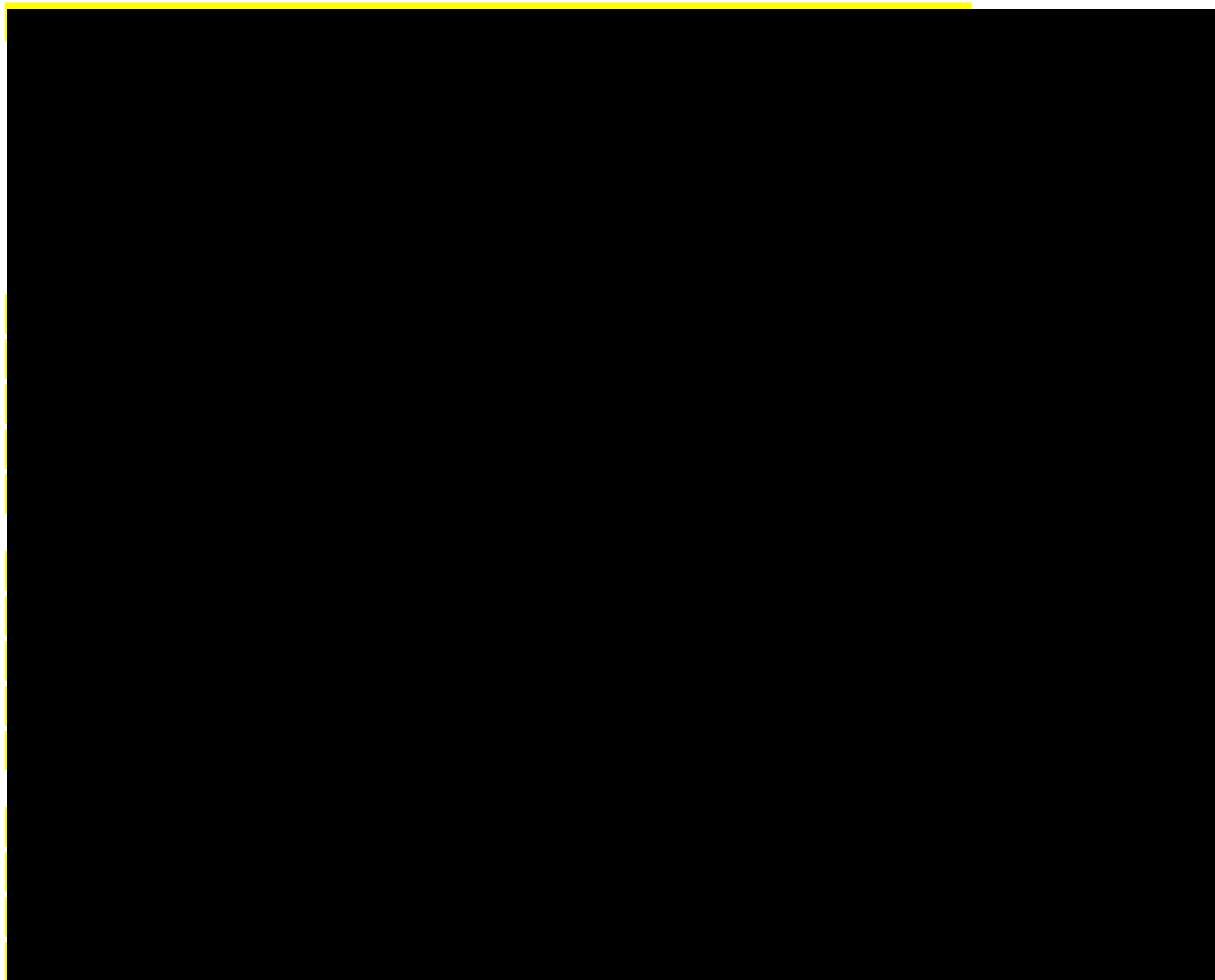
Tabela 6.

Oszacowanie populacji dla linii 3L+ na podstawie danych epidemiologicznych



2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Tepkinly®. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) ograniczona jest dodatkowo zapisami projektu Programu lekowego. 



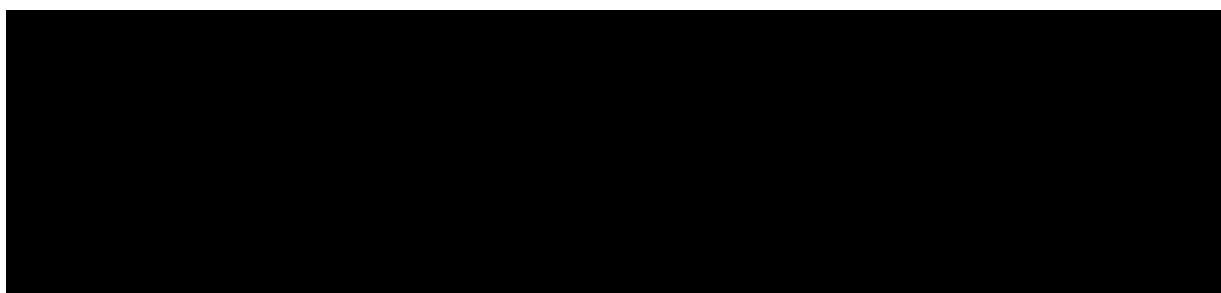


Tabela 7.

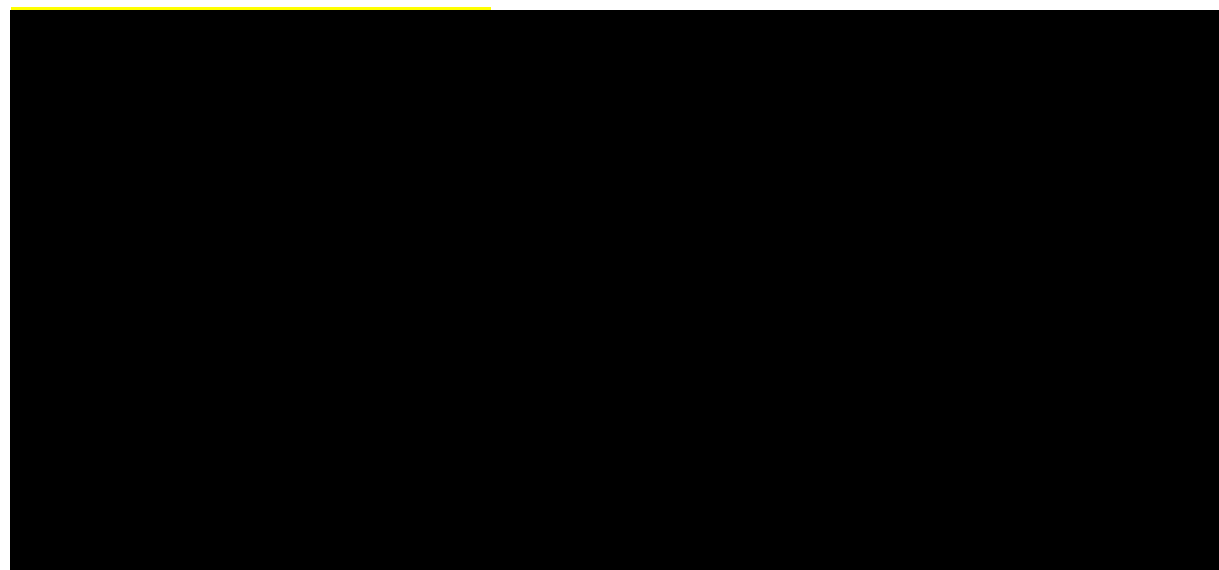
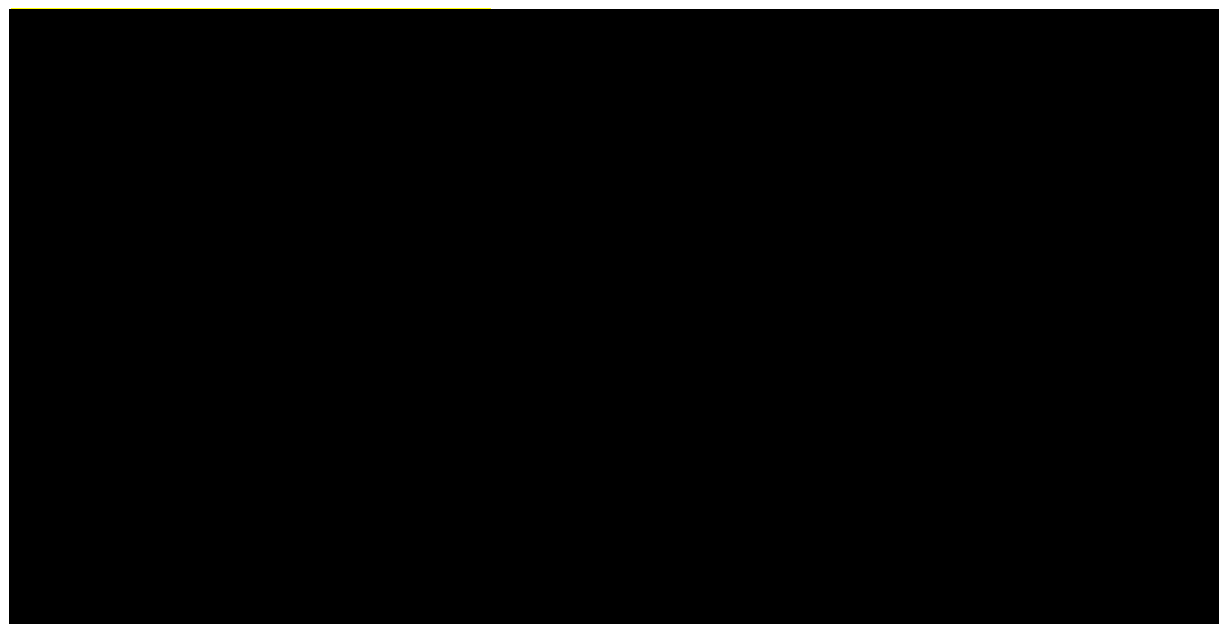


Tabela 8.



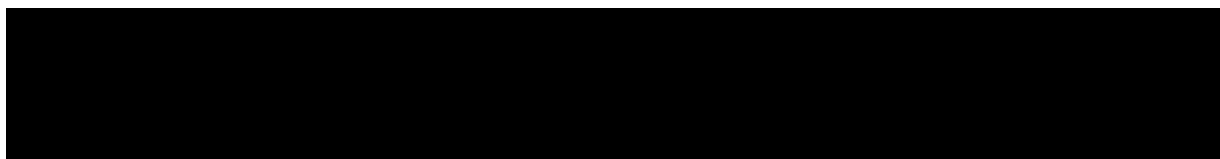


Tabela 9.

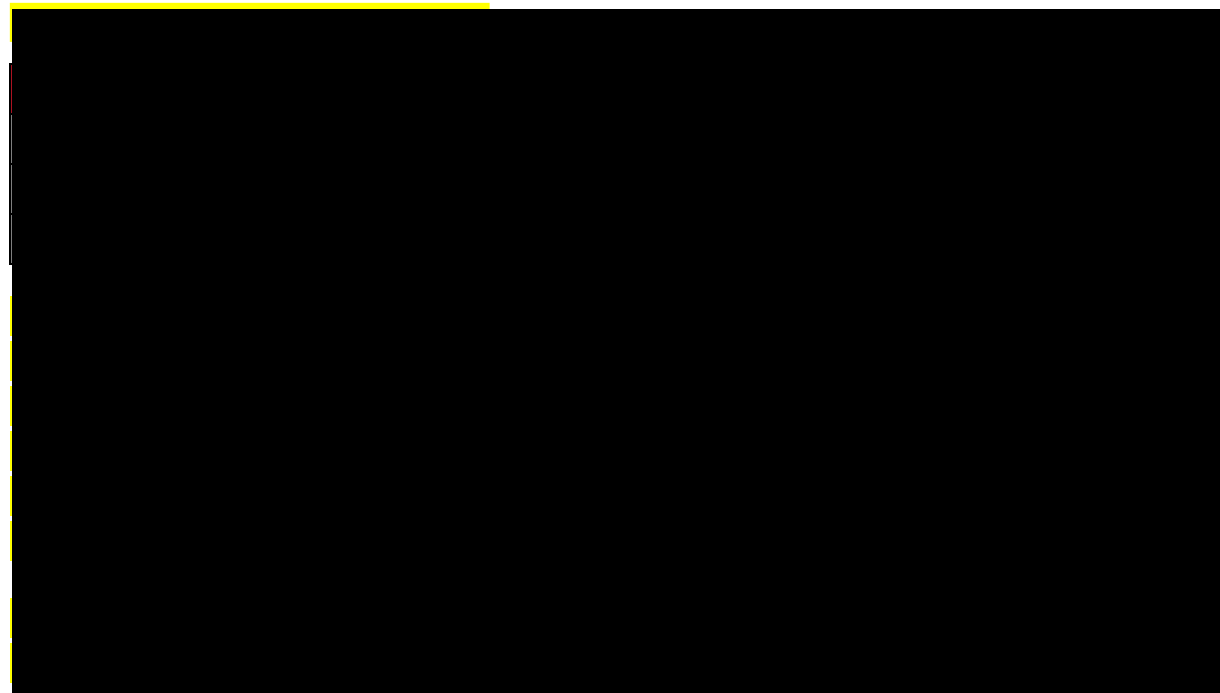
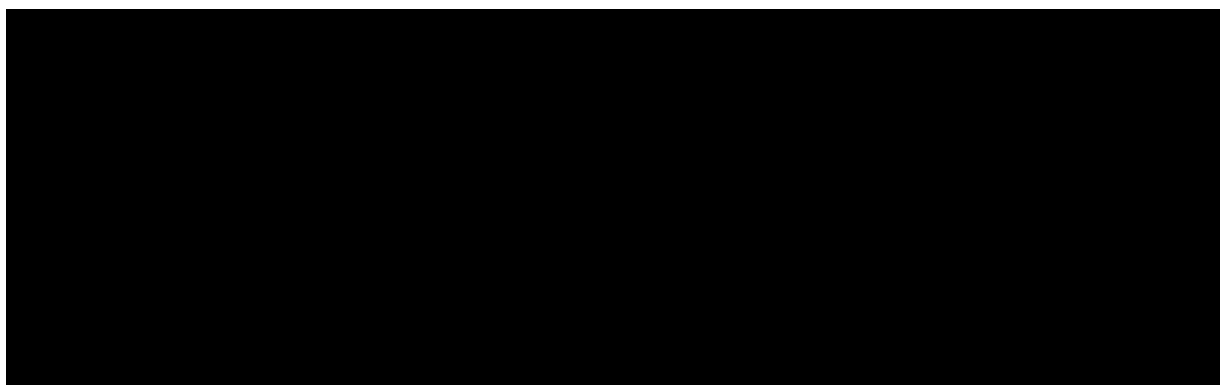





Tabela 10.

Populacja docelowa, wskazana we wniosku



2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

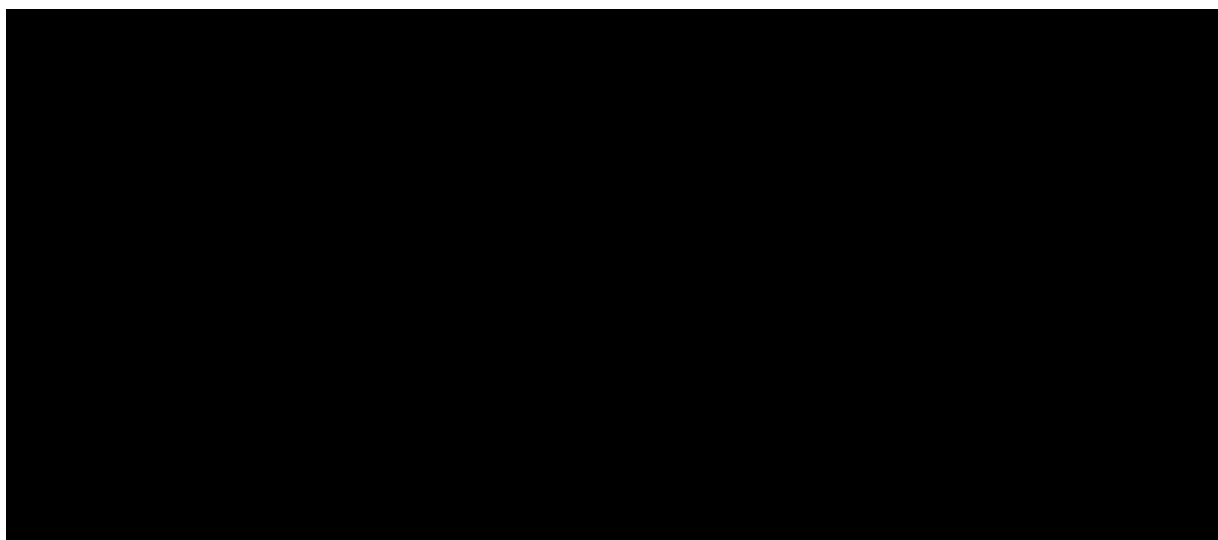
Obecnie substancja nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych. 

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Tepkinly® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2).

2.5.4.1. Udziały w rynku



W poniższej tabeli przedstawiono udziały dla komparatorów w aktualnej sytuacji refundacyjnej (scenariuszu istniejącym).

Tabela 11.
Udziały komparatorów w scenariuszu istniejącym

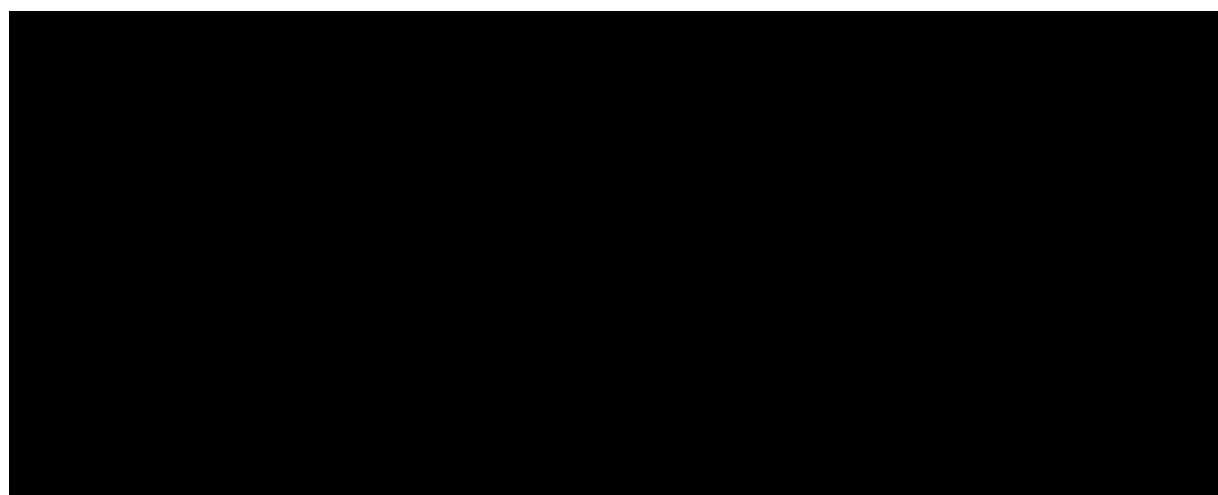




Tabela 12.

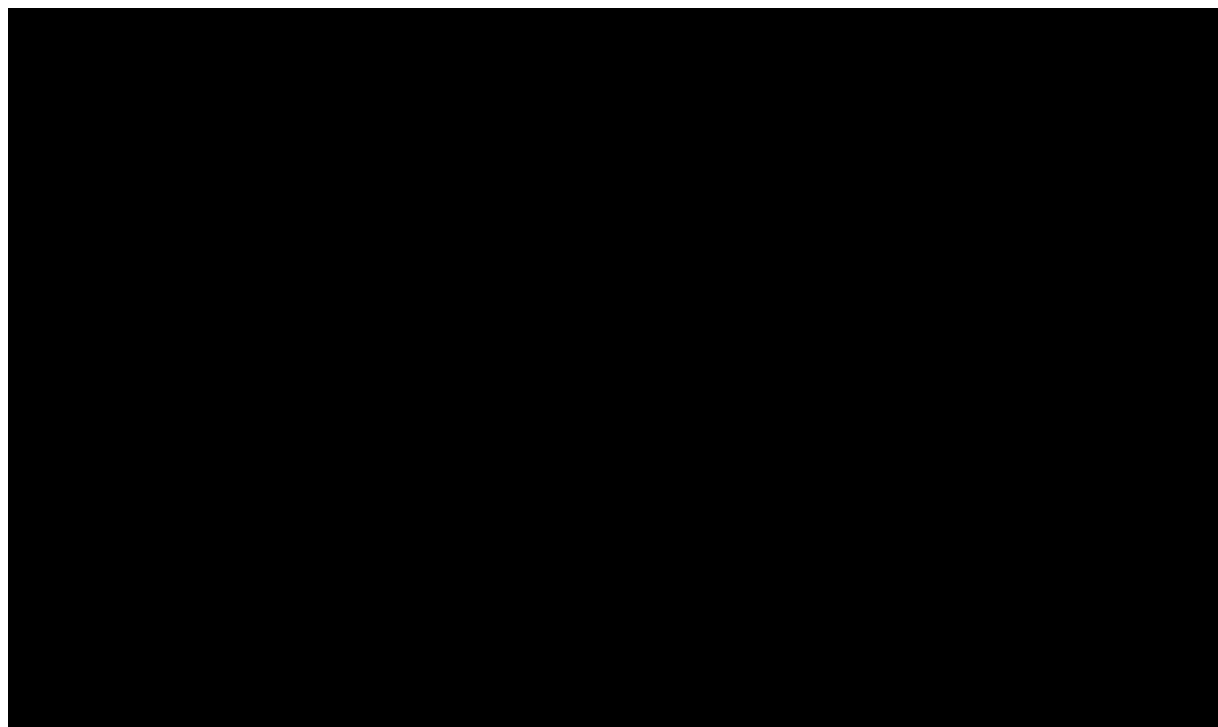


Tabela 13.

Rozkład przejmowania udziałów epkorytamabu w odniesieniu do komparatorów

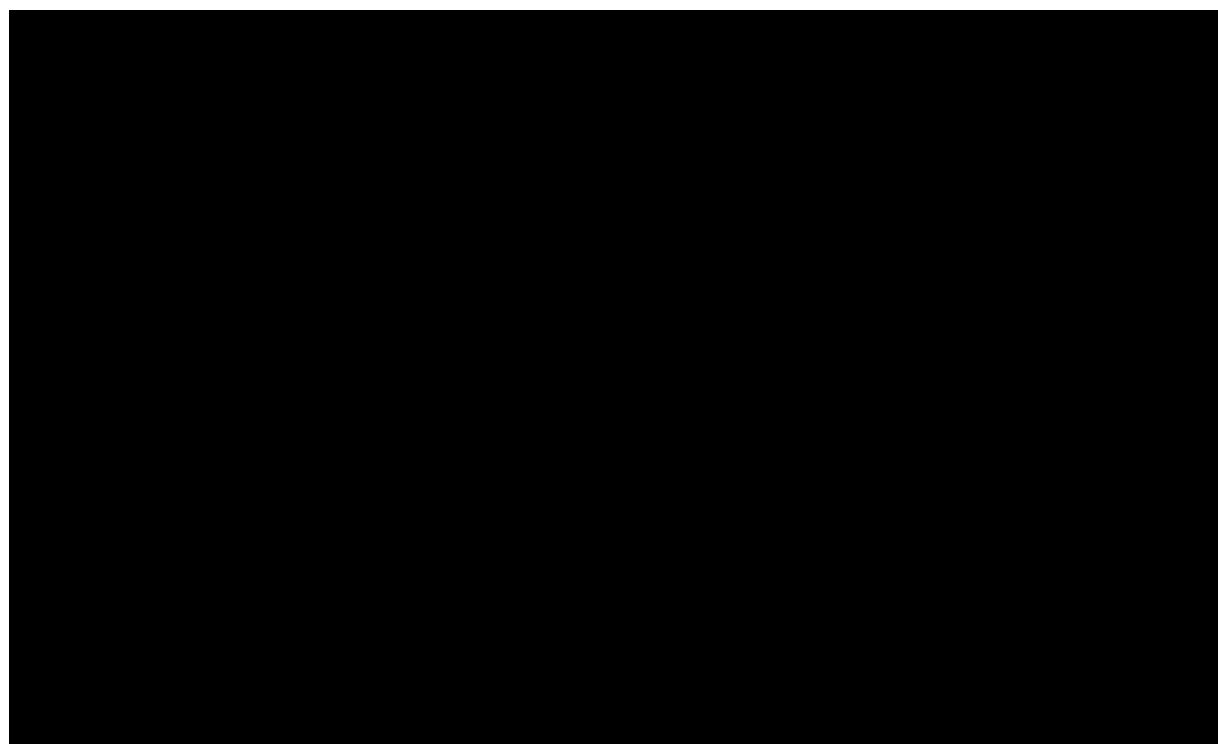
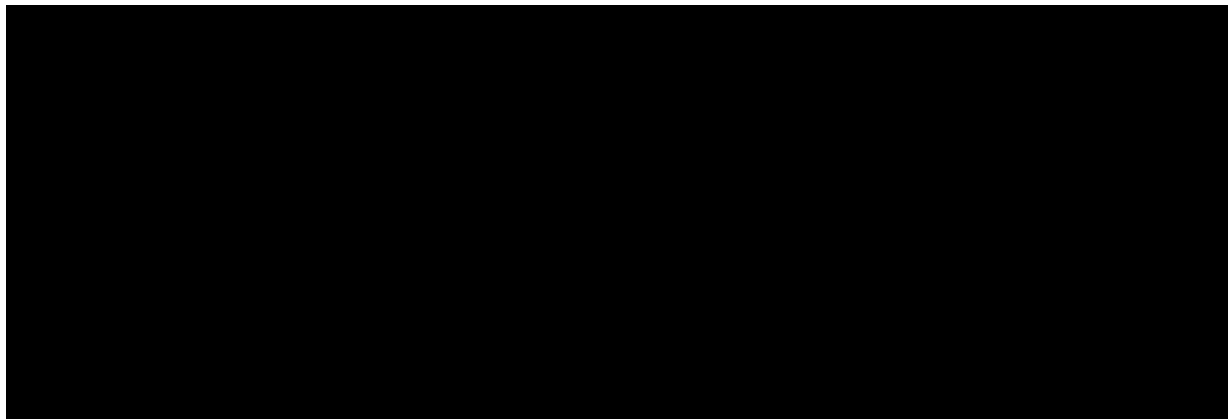


Tabela 14.

Udziały rozpatrywanych terapii w scenariuszu nowym

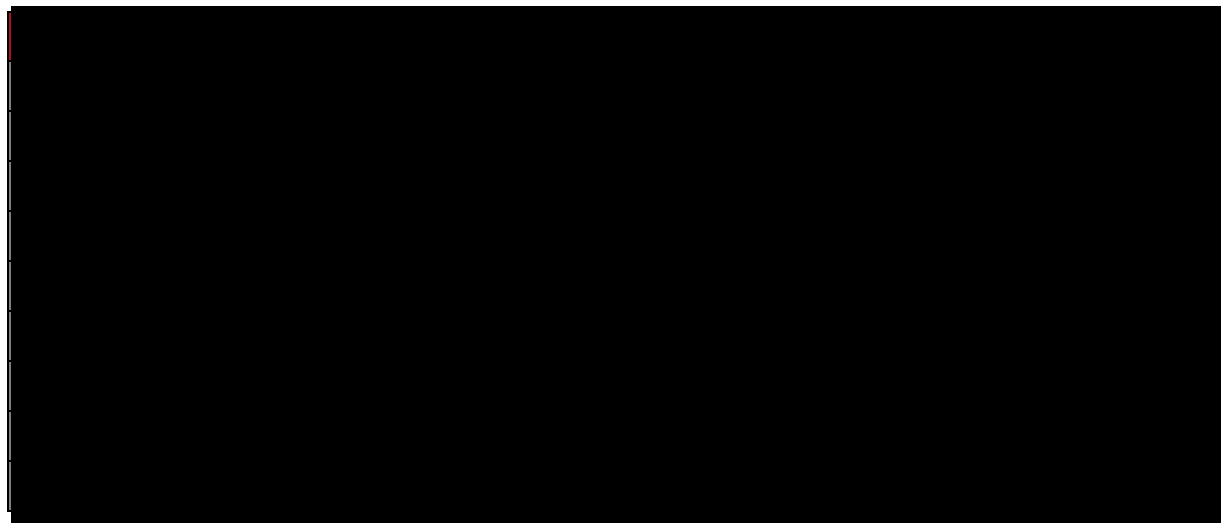


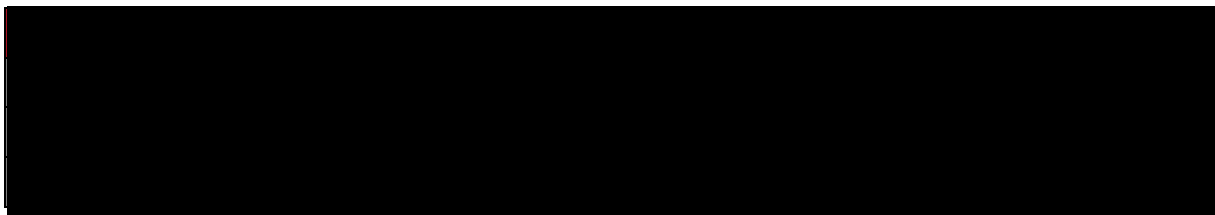
2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku przedstawione w powyższym podrozdziale oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 15.

Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana





2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji epkorytamabu, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 16.

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 2

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 4

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Dodatkowo w niniejszej analizie brano pod uwagę schematy stosowane w polskiej praktyce klinicznej w ramach chemioterapii, wymieniane przez ekspertów i uwzględnione w analizie wrażliwości, ze względu na niski odsetek udziału w rynku. Koszty tych schematów nie zostały uwzględnione w *Analizie ekonomicznej*, w niniejszej analizie określono je więc de novo. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków (w tym koszty leków podawanych w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia (terapii) po progresji.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej, koszty dodatkowych opcji terapeutycznych stosowanych wśród chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL po minimum 2 terapiach oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.2. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

2.6.2.1. Dawkowanie leków

EPKORYTAMAB (EPCO)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tepkinly®* oraz badania *EPCORE-NHL-1*.

Zalecana dawka produktu leczniczego Tepkinly® to 0,16 mg w pierwszej dawce, 0,8 mg w drugiej dawce i 48 mg przez resztę terapii, podawanego w iniekcji podskórnej do osiągnięcia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności.

Epkorytamab powinno się podawać według poniższego schematu:

- cykl 1 - 3: iniekcje w dniach 1, 8, 15, 21 każdego cyklu;
- cykl 4 - 9: iniekcje w dniach 1, 15 każdego cyklu;
- od cyklu 10 do momentu wystąpienia progresji choroby: iniekcja w 1. dniu każdego cyklu.

Przy czym każdy cykl ma długość 28 dni.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania epkorytamabu (Tabela 17.).

Tabela 17.

Schematy dawkowania produktu leczniczego Tepkinly®

Substancja	Terapia/schemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Epkorytamab	EPCO	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	28	1*: 0,16 2*: 0,8 3+: 48	mg	C1-3: 4** C4-9: 2 C10+:1

*W pierwszych podaniach następuje stopniowe zwiększanie dawki leku, od trzeciego podania choremu podawane są pełne dawki leku

**Dawka początkowa 1 – 0,16mg, dawka pośrednia 2 - 0,8mg, od trzeciego podania dawka 48 mg

GEMCYTABINA I OKSALIPLATYNA W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM (R-GemOx)

Dawkowanie określone zostało na podstawie publikacji *Mounier 2013*.

Zalecana dawka gemcytabiny to 1 000 mg/m², dawka oksaliplatyny to 100 mg/m², a dawka rytuksymabu - 375 mg/m². Rytuksymab jest podawany w 1. dniu, a gemcytabina i oksaliplatyna w dniu 2. Substancje te podawane są w infuzji dożylniej przez 8 cykli trwania terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem (Tabela 18.).

Tabela 18.

Schematy dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem

Substancja	Terapia/schemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Gemcytabina	R-GemOx	8	15	1 000	mg/m ²	1 (w 1. dniu)
Oksaliplatyna				100	mg/m ²	1 (w 2. dniu)
Rytuksymab				375	mg/m ²	1 (w 2. dniu)

POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ (Pola-BR)

Dawkowanie określone zostało na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Polivy® oraz Programu lekowego B.12.FM.

Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 240 mg/cykl), podawanego w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.

W leczeniu skojarzonym z polatuzumabem wedotyny zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią (Tabela 19.).

Tabela 19.

Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią

Substancja	Terapia/schemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Polatuzumab wedotyny	Pola-BR	6	21	1,8	mg/kg	1
Bendamustyna				90	mg/m ²	2
Rutyksymab				375	mg/m ²	1

AXICABTAGENE CILOLEUCEL (Axi-cel)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Yescarta®* oraz *Programu lekowego B.12.FM*.

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg masy ciała) z maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej [ChPL Yescarta].

Zgodnie z ChPL Yescarta przed infuzją leku należy przeprowadzić u chorego leczenie wstępne z wykorzystaniem chemioterapii limfodeplecyjnej. W zalecanych dniach, tj. 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta®, należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 podawanego dożylnie i fludarabiny² w dawce 30 mg/m^2 podawanej dożylnie [ChPL Yescarta].

Charakterystyka lecznicza produktu Yescarta® nie pozwala na stosowanie chemioterapii pomostowej zmieniającej przebieg choroby, uwzględniając jedynie możliwość zastosowania kortykosteroidów u chorych z wysokim obciążeniem chorobą w momencie badań przesiewowych³. W ChPL Yescarta nie doprecyzowano dawek takiej terapii. Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania danych leków, wybiórczość zastosowania tej terapii oraz niskie koszty kortykosteroidów, koszty terapii pomostowej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

TISAGENLEUCEL (Tisa-cel)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kymriah®* oraz *Programu lekowego B.12.FM*.

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne limfocyty CAR-T w postaci dyspersji do infuzji w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dla dorosłych pacjentów, dawka mieści się w zakresie od 0,6 do 6×10^8 żywotnych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała) [ChPL Kymriah].

² Zgodnie z Wykazem leków refundowanych fludarabina jest refundowana tylko w formie doustnej. Ta forma została uwzględniona w analizie. Od marca 2019 roku nie ma refundowanej pozycji z podaniem dożylnym. Na podstawie ChPL Fludara Oral przyjęto mnożnik 1,6, który przeskalował dawkę fludarabiny do 48 mg/m^2 .

³ Zgodnie z dokładnymi wskazaniami z ChPL Yescarta

Zgodnie z *ChPL Kymriah* przed rozpoczęciem leczenia produktem konieczne jest przeprowadzenie wstępnego leczenia kondycjonującego, tj. chemioterapii limfodeplecyjnej. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah*® dopuszcza co prawda pominięcie chemioterapii limfodeplecyjnej w grupie chorych z istotną cytopenią, jednak większość chorych taką terapię powinna otrzymać.⁴ W niniejszej analizie uwzględniono więc dawkowanie terapii kondycjonującej zgodnie z zalecanym schematem z *ChPL Kymriah*, tj. zastosowanie fludarabiny 25 mg/m²⁵ pc. dożylnie na dobę przez 3 dni i cyklofosfamidu w dawce 250 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny.

Zgodnie z *ChPL Kymriah* w czasie oczekiwania na wytworzenie produktu Kymriah® mogą nasilić się objawy występującej choroby i lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zastosowaniu dodatkowego leczenia, tj. terapii pomostowej. Większość chorych z badania rejestracyjnego DLBCL, zgodnie z *ChPL Kymriah*, taką terapię otrzymała, nie jest jednak doprecyzowane konkretne dawkowanie takiego leczenia. Analogicznie do podejścia przyjętego przy szacowaniu kosztów drugiej terapii CAR-T (Axi-cel), nie uwzględniono kosztów terapii pomostowej.

TAFASYTAMAB W SKOJARZENIU Z LENALIDOMIDEM (Tafa+len)

Dawkowanie określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Minjuvi*® oraz *Programu lekowego B.12.FM*. Poniżej przedstawiono dokładny opis dawkowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem.

Zalecana dawka produktu leczniczego *Minjuvi*® to 12 mg/kg, podawanego w infuzji dożylniej w skojarzeniu z lenalidomidem przez 12 cykli. Tafasytamab jest podawany według schematu:

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;
- cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;
- od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

Każdy cykl trwa 28 dni.

Pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid doustnie w kapsułkach 25 mg w dniach 1 - 21 każdego cyklu. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu

⁴ Zgodnie z badaniem dla DLBCL 93% otrzymało leczenie kondycjonujące [ChPL Kymriah]

⁵ Zmieniono dawkę na podstawie założeń opisanych w przypisie 2. Zwiększono dawkę fludarabiny doustnej do 40 mg/m².

lecniczego Minjuvi® w monoterapii w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania omawianych substancji (Tabela 20.).

Tabela 20.

Schematy dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem

Substancja	Terapia/sc hemat	Ilość cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Tafasytamab	Tafa+Len	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	28	12	mg/kg	C1: 5 C2,3: 4 C4+: 2
Lenalidomid		12		25	mg	21

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Wagę oraz powierzchnię chorych konieczną do określenia dokładnego dawkowania leku, jak również substancji stosowanych w ramach komparatora oraz kolejnych terapii oparto na danych z badania *EPCORE-NHL-1* [Dane od Wnioskodawcy], [REDACTED]

Dodatkowo, dla leków uwzględnionych w ramach stosowanych terapii, w niniejszej analizie przyjęto relatywną intensywność dawki – RDI (ang. *relative dose intensity*). Przedstawione intensywności wraz ze źródłami dla danych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21.).

Tabela 21.

Intensywność podawanych dawek leków uwzględnionych w analizie podstawowej

Terapia	Substancja	Intensywność	Źródło
EPCO	Epkorytamab	[REDACTED]	<i>EPCORE-NHL-1</i>
R-GemOx	Gemcytabina	93,3%	<i>Mounier 2013</i>
	Oksaliplatyna	92,5%	
	Rutyksumab	91,6%	
Pola-BR	Polatuzumab wedotyny	97,3%	<i>NICE TA649</i>
	Bendamustyna	95,4%	
	Rutyksumab	94,7%	

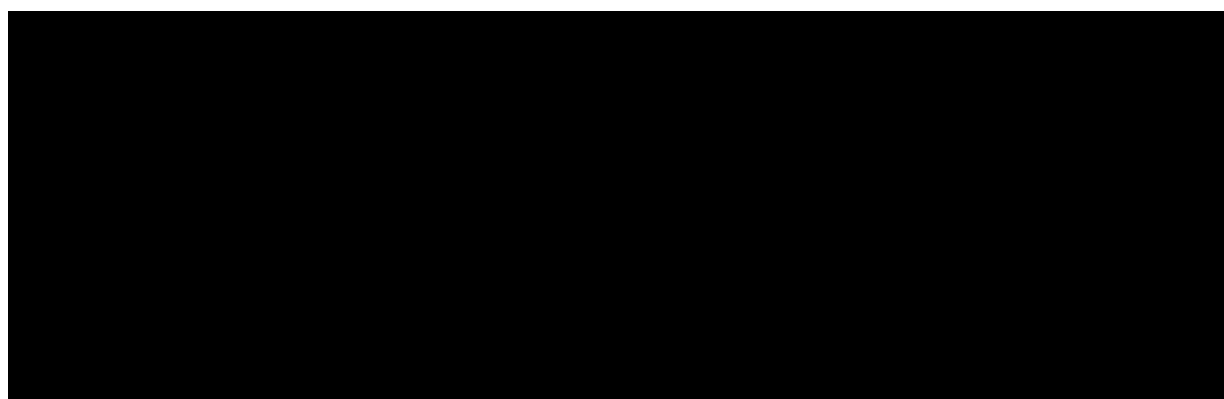
Terapia	Substancja	Intensywność	Źródło
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel	n/d	n/d
Tisa-cel	Tisagenlecleucel	n/d	n/d
Tafa+Len	Tafasytamab	100,0%	Założenie
	Lenalidomid	100,0%	Założenie

W analizie wrażliwości testowano również alternatywne odsetki RDI oraz wariant nieuwzględniający obniżonej intensywności dawek leków dla wszystkich terapii (również dla terapii niebędącymi komparatorami).

2.6.2.2. Ceny leków

EPKORYTAMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Przyjęto, że podstawę limitu będzie wyznaczała prezentacja zawierająca fiolkę 48 mg, ze względu na większą częstotliwość podań realizowanych z wykorzystaniem wskazanej prezentacji.



GEMCYTABINA I OKSALIPLATYNA W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM (R – GemOx)

Gemcytabina, oksaliplatyna i rytuksymab w ramieniu omawianego komparatora R – GemOx są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ (Pola-BR)

Polatuzumab wedotyny jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Substancje skojarzone, czyli bendamustyna oraz rytuksymab, są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

AXICBTAGENE CILOLEUCEL (Axi – cel)

Axicabtagene ciloleucel jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

TISAGENLECLEUCEL (Tisa-cel)

Tisagenlecleucel jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

CHEMIOTERAPIA LIMFODEPLECYJNA PRZED TERAPIAMI CAR-T (fludarabina, cyklofosfamid)

Obie wymienione substancje – fludarabina oraz cyklofosfamid wchodzi w skład leczenia wstępnego przed podaniem terapii CAR-T, tj. chemioterapii limfodeplecyjnej. Substancje te, są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

TAFASYTAMAB W SKOJARZENIU Z LENALIDOMIDEM (Tafa+Len)

Tafasytamab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Substancja skojarzona, czyli lenalidomid jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Ceny wszystkich prezentacji opisywanych powyżej leków uwzględnionych również w *Analizie ekonomicznej* przedstawiono zbiorczo w tabeli we wspomnianym dokumencie.

2.6.2.3. Zestawienie kosztów leków

W niniejszej analizie uwzględniono ceny substancji zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* oraz koszty oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ, w przypadku listy C na podstawie *Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia*⁶, a w przypadku listy B na podstawie *Przetargi – wykaz B*. Ceny leków określone na podstawie danych refundacyjnych NFZ uwzględniono w analizie podstawowej, natomiast ceny zgodne z *Wykazem leków refundowanych* w analizie wrażliwości.

W analizie podstawowej przeliczano koszty za mg bądź jednostkę substancji (w przypadku CAR-T), w analizie wrażliwości testowano natomiast wariant zaokrąglenia fiolek.

W poniższych tabelach przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty substancji.

Tabela 22.

Koszty leków (PLN) uwzględnione w analizie podstawowej w przeliczeniu na miligram bądź jednostkę

Substancja	Koszt za mg/jednostkę* substancji (perspektywa NFZ) (PLN)	
	Analiza podstawowa (Dane refundacyjne)	Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)
Epkorytamab z RSS		
Epkorytamab bez RSS		
Wykaz B		
Aksykabtagen cyloleucel*	1 409 825,52	1 409 825,52
Polatuzumab wedotyny	223,14	341,22
Tafasytamab	20,06	21,26
Tisagenlecleucel*	1 373 760,00	1 375 920,00
Wykaz C		
Bendamustyna	1,36	2,81
Cyklofosfamid	0,06	0,06
Fludarabina	8,16	8,16
Lenalidomid	0,39	5,27

⁶ Dla cyklofosfamidu oraz fludarabiny ostatnie ceny DGL pochodzą z marca 2019. Jeżeli średni koszt z DGLi był większy od średniego kosztu z *Wykaz leków refundowanych*, to wtedy wybierano cenę z *Wykaz leków refundowanych*.

Substancja	Koszt za mg/jednostkę* substancji (perspektywa NFZ) (PLN)	
	Analiza podstawowa (Dane refundacyjne)	Analiza wrażliwości (Obwieszczenie MZ)
Rytuksymab	3,49	5,33
Gemcytabina	0,05	0,09
Oksaliplatyna	0,36	0,65

*Odnosi się do jednostki – produktu leczniczego zawierającego komórki żywochnych limfocytów w odpowiedniej dla konkretnego pacjenta dawce

Tabela 23.

Koszty substancji podawanych w schemacie wraz z technologią wnioskowaną oraz w schemacie komparatora (koszty w przeliczeniu na fiołkę w PLN) uwzględnione w analizie wrażliwości

Substancja	Zawartość fiołki (mg)	Koszt opakowania, perspektywa NFZ (PLN)
Technologia wnioskowana		
Epkorytamab z RSS	4,00	
	48,00	
Epkorytamab bez RSS	4,00	
	48,00	
Wykaz B		
Aksykabtagen cyloleucel	n/d	1 409 825,52
Polatuzumab wedotyny	30,00	6 694,23
	140,00	31 240,04
Tafasytamab	200,00	4 011,66
Tisagenlecleucel	n/d	1 373 760,00
Wykaz C		
Bendamustyna	100,00	135,80
	25,00	33,95
Cyklofosfamid	1 000,00	55,80
	200,00	11,16
Fludarabina	200,00	1 631,83
Lenalidomid	25,00	205,43
Rytuksymab	500,00	1 742,87
	200,00	697,15
	100,00	348,57
Gemcytabina	2 000,00	95,20
	1 000,00	47,60

Substancja	Zawartość fiołki (mg)	Koszt opakowania, perspektywa NFZ (PLN)
	200,00	9,52
Oksaliplatyna	200,00	72,41
	100,00	36,21
	50,00	18,10

2.6.3. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych.

Koszt podania leków w ramach programu lekowego wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podanie leków podawanych dożylnie (i.v.) rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, a rozliczenie leków podawanych podskórnie (s.c.) wykonuje się według wyceny świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszty podań i.v./s.c. rozliczane są z uwzględnieniem wskazywanych świadczeń zarówno w ramach interwencji, wybranych komparatorów oraz substancji/schematów dostępnych w leczeniu po progresji, jeśli dostępne są one w ramach programu lekowego.

Koszt podania leków w ramach katalogu chemioterapii w ramieniu komparatora oraz w leczeniu po progresji wyznaczono na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. Przyjęto, że podanie leków podawanych dożylnie (i.v.) w chemioterapii poza programem lekowym rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*, a w przypadku wariantu maksymalnego w analizie wrażliwości na podstawie świadczenia: *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Założono, że czas hospitalizacji potrzebny na leczenie schematem równy jest dawkowaniu substancji, która podawana jest najdłużej (nie dotyczy to podania doustnego). Cały kurs chemioterapii podawanej dożylnie realizowany jest w warunkach szpitalnych w celu monitorowania chorego.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 24.

Koszt podania leków uwzględniony w analizie

Kategoria	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Program lekowy – podanie dożylnie leku	5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	662,26

Kategoria	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Program lekowy – podanie podskórne leku	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	147,17
Chemioterapia (poza PL) – (1-3 dni)	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557	771,62
Chemioterapia (poza PL) – (1-3 dni) - analiza wrażliwości - minimum	5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	429,00
Chemioterapia (poza PL) – (1-3 dni) analiza wrażliwości - maksimum	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	686	950,32

W niniejszej analizie założono, że substancje dostępne w podaniu doustnym będą ordynowane samodzielnie przez chorych w warunkach domowych i nie będzie w związku z ich podaniem naliczany żaden dodatkowy koszt.

Przyjęto również, że przepisywanie leków przyjmowanych w ramach samodzielnych podań będzie odbywało się w ramach wizyt monitorujących, którym przypisywany jest odpowiedni koszt świadczeń, które opisane zostały w *Analizie ekonomicznej*.

Podanie terapii CAR-T odbywa się w ramach programu lekowego. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* nie ma dodatkowych, dedykowanych jedynie tej terapii świadczeń, które pozwalałyby na zróżnicowanie kosztów podania w stosunku do innych dostępnych substancji w ramach PL B.12.FM. Jednak zgodnie z *ChPL Yescarta* oraz *ChPL Kymriah* limfocyty T pacjenta, które pobierane są od chorego i następnie zmodyfikowane w celu przeprowadzenia terapii, powinny być pobrane w ramach leukaferazy. W analizie podstawowej uwzględniono koszty podania zgodnie z przedstawioną powyżej wyceną hospitalizacji – przy czym naliczono podwójne koszty tj. pobrania limfocytów T oraz późniejszego przetoczenia zmodyfikowanych terapeutycznie limfocytów – czyli rozważanego produktu CAR-T. Dodatkowo, do kosztu podania leczenie wstępnego w postaci chemioterapii limfodeplecyjnej naliczono również koszt podania realizowany w ramach programu lekowego.

W analizie wrażliwości uwzględniono jednak alternatywną wycenę kosztów podania CAR-T zgodną z przedstawionymi w analizach dla leków CAR-T przedłożonych agencji AOTMiT [Analiza ekonomiczna Kymriah 2020, Analiza ekonomiczna Yescarta 2020]. Przyjęto, że podanie leków CAR – T będzie wycenione według świadczeń: *Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI) z Zarządzenie leczenie szpitalne KPdS, Pobranie limfocytów dawcy (DLI) oraz hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie.*

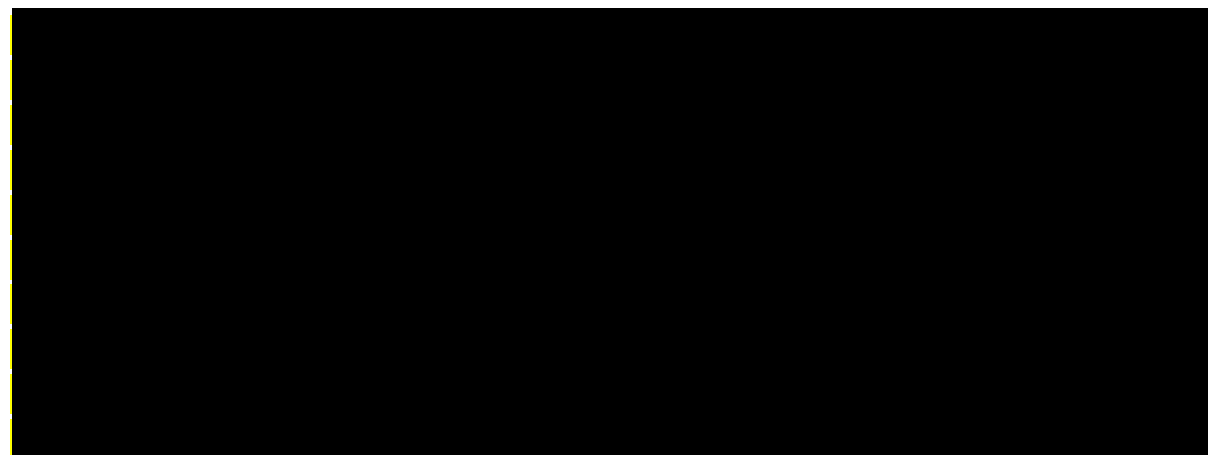
Koszty świadczeń zostały przytoczone w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Koszt podania leków CAR – T uwzględniony w analizie wrażliwości

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	5.53.01.0000003	1 437,00	1 990,69
Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	5.53.01.0000004	4 694,16	6 502,87
hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	5.08.05.0000170	686,00	950,32
Suma		6 817,16	9 443,88

2.6.4. Koszt komparatora nieuwzględnionego w analizie ekonomicznej



Dawkowanie pozostałych schematów określono na podstawie danych literaturowych bądź wytycznych. Koszty wyceniono analogicznie do szacowania kosztów komparatorów. W całkowitym koszcie uwzględniono koszty leków oraz podania dla pełnego cyklu zgodnego z literaturą. W oszacowaniach analizy uwzględniono jednak skuteczność terapii modelowanej dla schematu R-GemOx. Ponadto pozostałe koszty modelowane dla tego ramienia pozostały bez zmian.

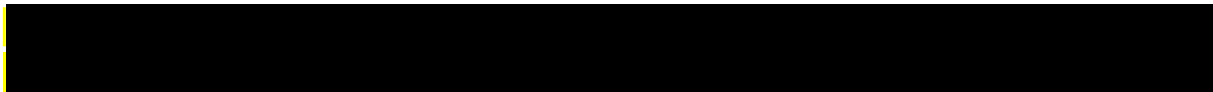
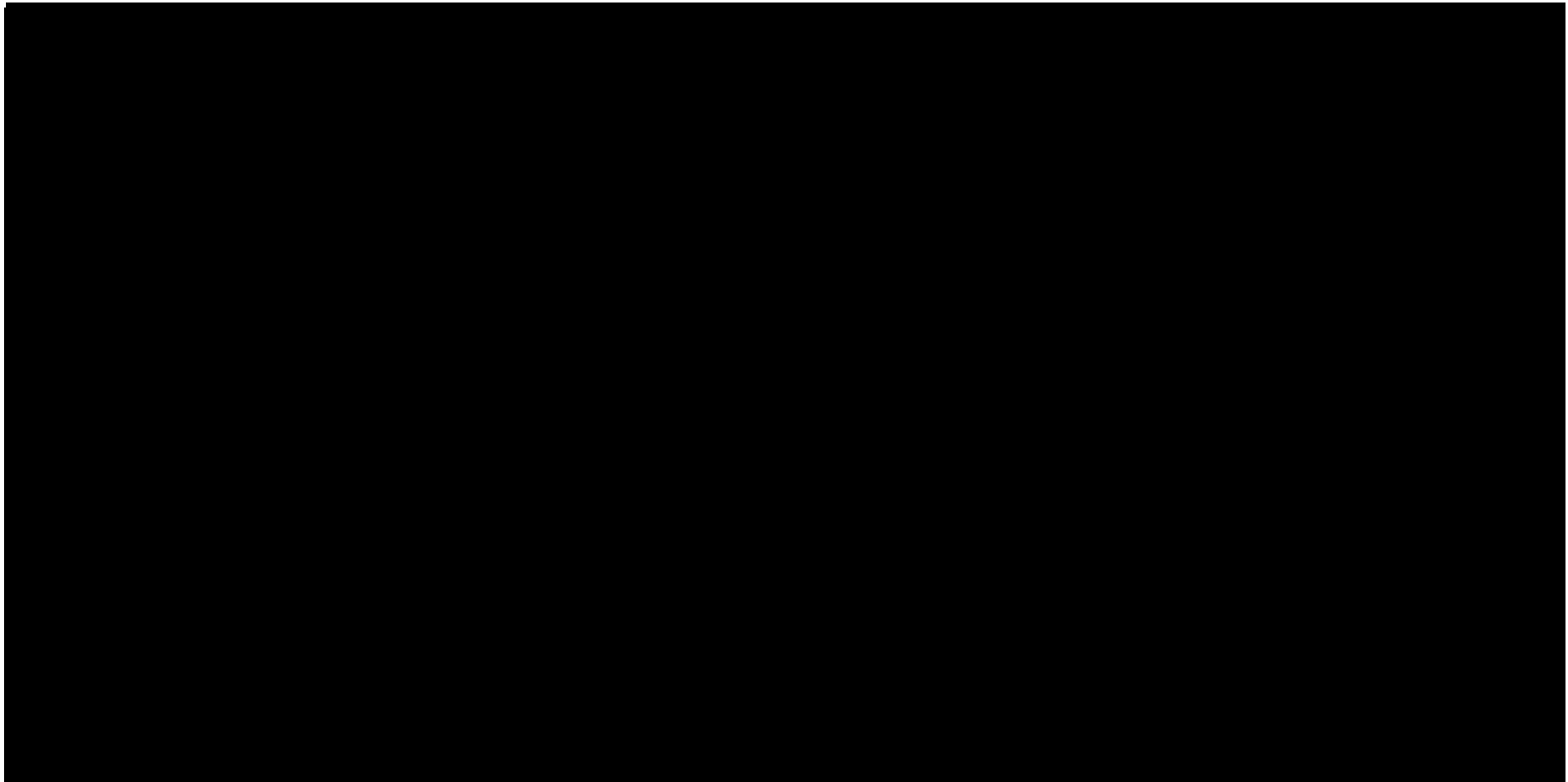
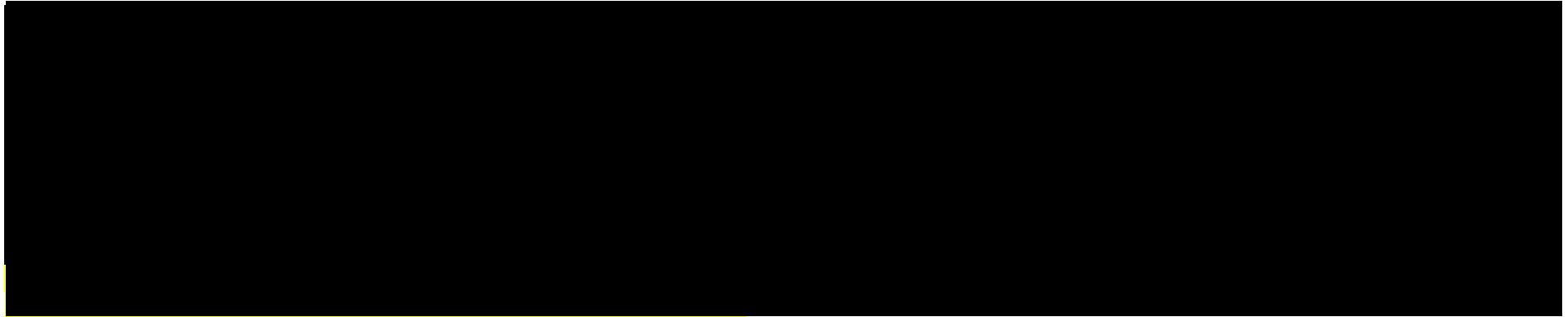


Tabela 26.

Koszty dodatkowych schematów uwzględnionych w analizie wrażliwości (PLN)





2.6.5. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet, bez uwzględnienia dyskonta.

W niniejszej analizie wpływu na budżet uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 4-tygodniowych interwałach⁷. W ten sposób około 1/13 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/13 populacji po upływie 4 tygodni itd. Choremu, który rozpocznie terapię w pierwszym miesiącu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 52 tygodni terapii (13 cykli leczenia), w drugim roku koszt od 53 do 104 tygodnia terapii w modelu BIA (od 14. do 26. cyklu). Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 25. tygodniu roku (w 7. cyklu modelu BIA), w pierwszym roku analizy wpływu na budżet zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 28. tygodni terapii w modelu (czyli początkowy koszt terapii odpowiadający długości pozostałych tygodni w roku), w drugim roku BIA koszt od 29. do 80. tygodnia modelu itd. (czyli reszta kosztów terapii dla chorego, do osiągnięcia 2 letniego horyzontu czasowego).

W niniejszej analizie rozpatrywane są komparatory dostępne na rynku zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych. Modelowanie ekonomiczne dla porównań z uwzględnionymi komparatorami przeprowadzone zostało dla różnych populacji biorąc pod uwagę dostępność danych z badania i możliwość porównań na podstawie danych dotyczących skuteczności z analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). W związku z tym modelowanie kosztów dla interwencji podzielone jest również wedle udziałów, tj. zastosowano odpowiednie proporcje wynikające z przejmowania udziałów od rozpatrywanych komparatorów w danych modelowanych populacjach (populacja całkowita oraz populacja bez wcześniejszej terapii CAR-T), by określić sumaryczne koszty terapii epkorytamabem. Rozpatrywanie kosztów modelowanych z wykorzystaniem danych dla różnych populacji stanowi pewne ograniczenie, jednak jak wskazano w poniższych tabelach koszty dla modelowania z wykorzystaniem obu populacji dla epkorytamabu nie są znacząco różne. Nie powinno mieć to więc dużego wpływu na wyniki analizy.

⁷ Przyjęto okresy 4 tygodniowe a nie miesięczne z uwagi na fakt, że model analizy ekonomicznej wykonany został z dokładnością do cykli 28 dniowych.

Warto zauważyć, że większość uwzględnionych terapii w ramach komparatorów ogranicza się do jednorazowego podania lub kilku cykli terapii. Jedynie dwie terapie, w tym interwencją oraz schematem Tafa-len trwają aż do progresji.

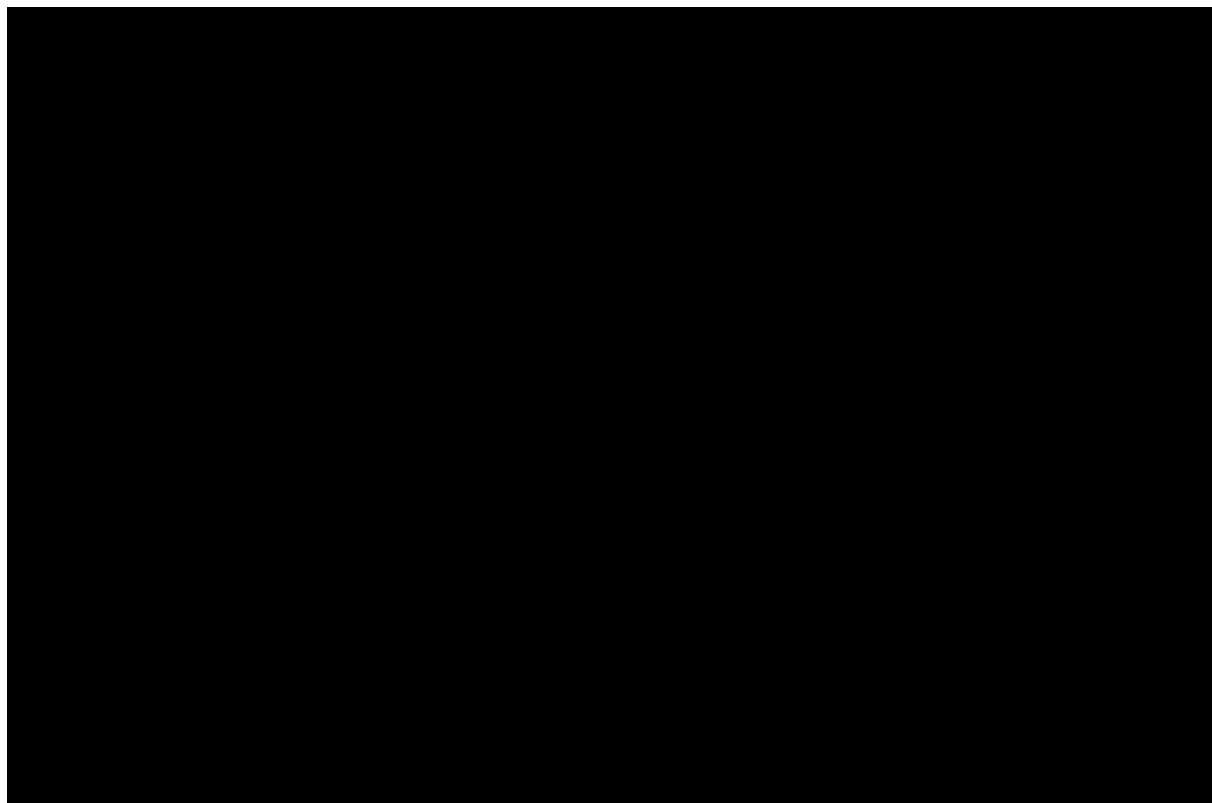
Dodatkowo uwzględniając dane dotyczące skuteczności na podstawie *Analizy ekonomicznej* wybrano podstawowe metody porównań, które przedstawiono tamże. Dla większości komparatorów (Pola-BR, CIT, Tafa+Len, Tisa-cel) wykorzystano modelowanie kosztów na podstawie analizy użyteczności kosztów, natomiast w przypadku modelowania dla komparatora Axi-cel uwzględniono koszty oparte na analizie minimalizacji kosztów.

Dodatkowo przy modelowaniu kosztów w niniejszej analizie założono, że wskazywane odsetki dla pierwszego roku, stanowią maksymalny udział w rynku do osiągnięcia dla populacji docelowej pierwszego roku. W drugim roku analizy rozpatrywane udziały odnoszą się jedynie do chorych z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w 2. roku, uwzględnionymi w zależności od rozpatrywanego scenariusza terapiami.

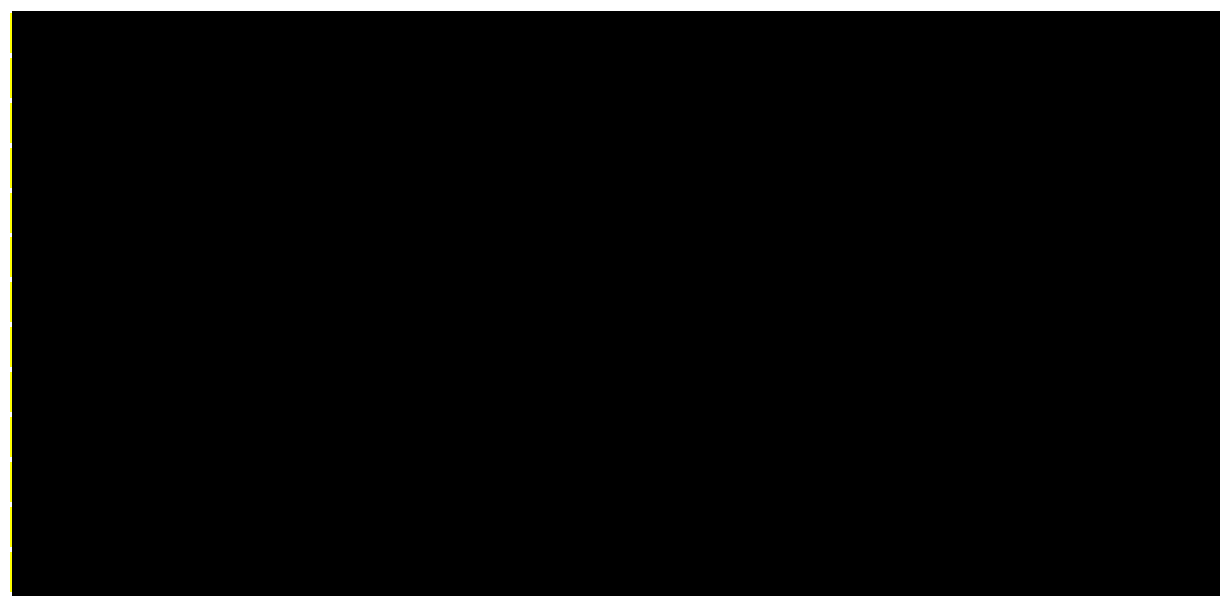
W poniższych tabelach przedstawiono dla przykładu koszty rocznej terapii chorego wnioskowaną technologią w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia uwzględnione w analizowanym horyzoncie analizy wpływu na budżet, w zależności od modelowanej populacji oraz średnie koszty terapii przypadające na chorego. Pod tabelami zawarto również krótki opis naliczania kosztów uwzględniający krzywą wejścia.

Tabela 27.

Koszty ponoszone w terapii epkorytamabem w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku oraz rozpatrywanej populacji (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka, w przeliczeniu na jednego chorego



W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono okres w ciągu roku, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające równomierne rozpoczęcie terapii przez chorych w ciągu roku. Kolejne kolumny reprezentują koszty naliczane na jednego chorego w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia złożą się jedynie koszty 1. roku terapii.



W kolumnie drugiej w obu poniższych tabelach, w pierwszym wierszu przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorego rozpoczynającego terapię epkorytamabem w 1. roku refundacji, ponoszony w pierwszym roku horyzontu czasowego BIA. W kolumnie trzeciej, wiersz pierwszy przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorego rozpoczynającego terapię w 1. roku BIA, ponoszony w drugim roku horyzontu czasowego BIA itd.

Tabela 28.

Średnie koszty ponoszone na lek Tepkinly® w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji całkowitej, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka

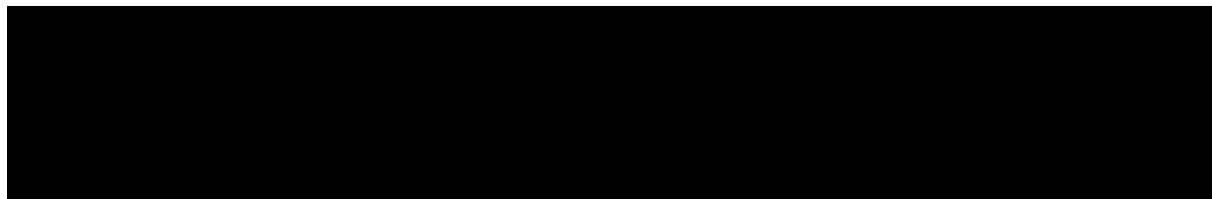
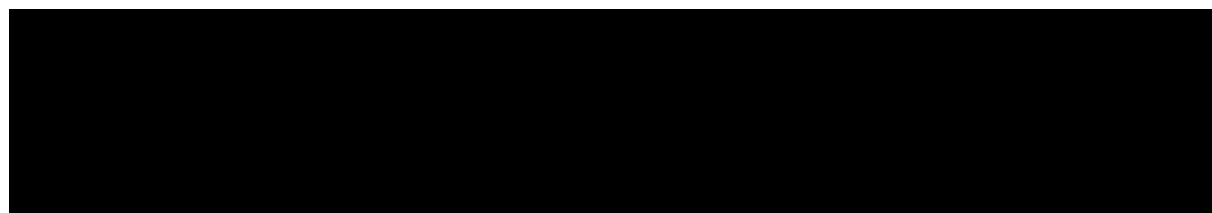


Tabela 29.

Średnie koszty ponoszone na lek Tepkinly® w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka



2.6.6. Podsumowanie kosztów

W poniższych tabelach zestawiono koszty roczne ponoszone w terapii wnioskowaną interwencją - zróżnicowane w zależności od źródła danych związanych z modelowaną populacją, jak również koszty związane z leczeniem rozpatrywanymi komparatorami.

Tabela 30.

Średnie koszty ponoszone w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji całkowitej, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka

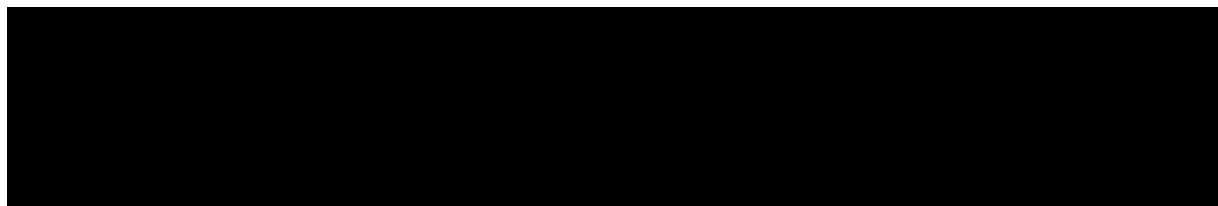


Tabela 31.

Średnie koszty ponoszone w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka

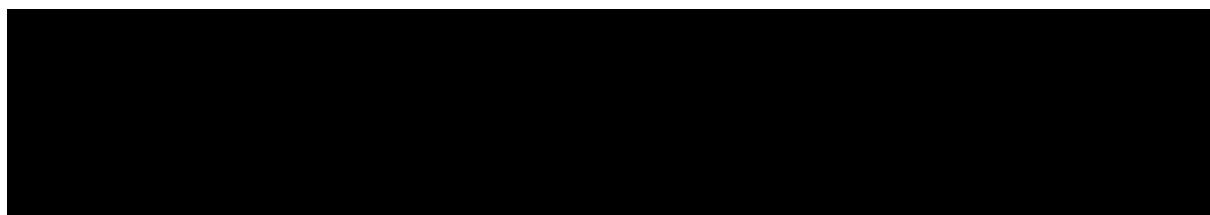


Tabela 32.

Średnie koszty ponoszone w terapii Pola-BR w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

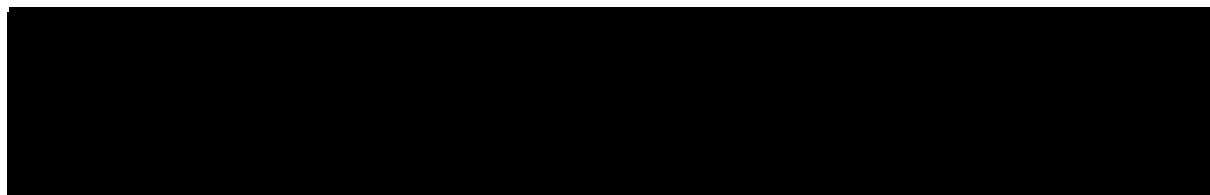


Tabela 33.

Średnie koszty ponoszone w terapii Tafa+Len w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

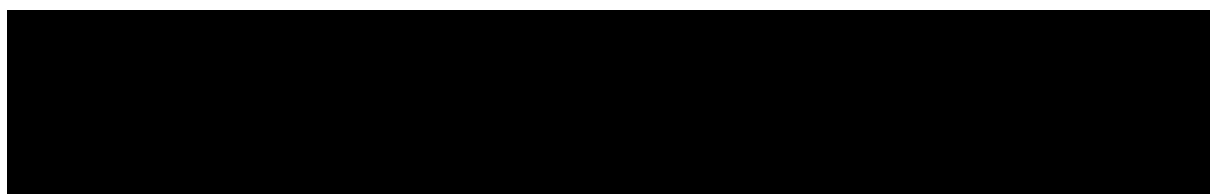


Tabela 34.

Średnie koszty ponoszone w terapii CIT w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

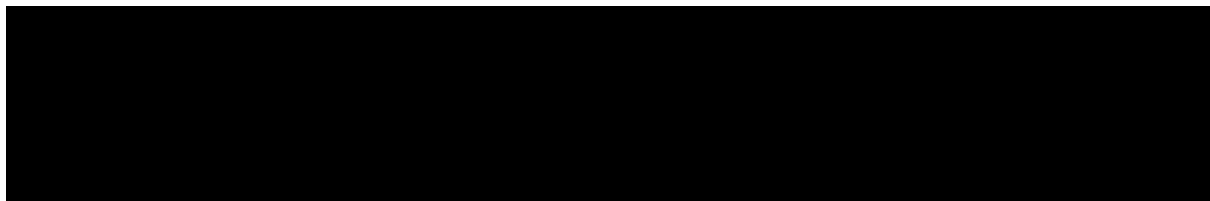


Tabela 35.

Średnie koszty ponoszone w terapii Tisa-cel w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

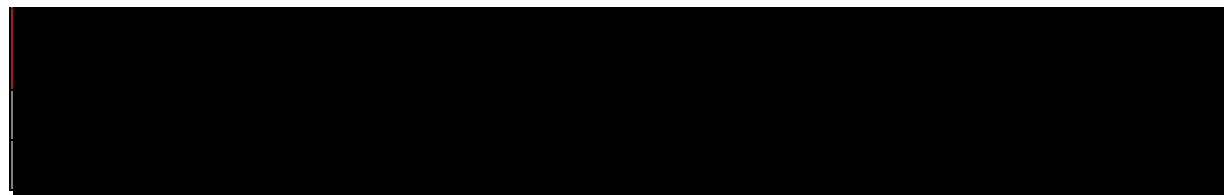
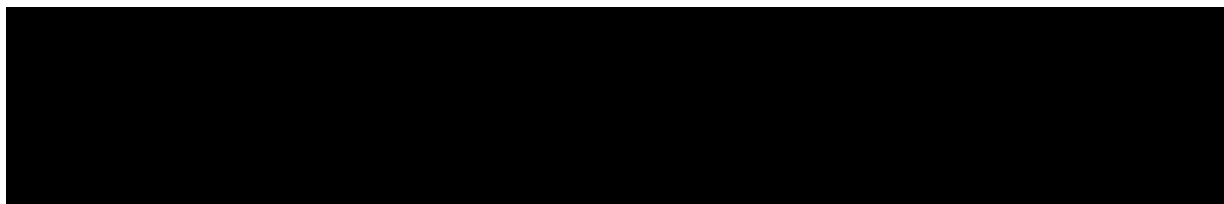


Tabela 36.

Średnie koszty ponoszone w terapii Axi-cel w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)



2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet				
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	<i>Dane od ekspertów</i>
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.	Rozdział 2.5.4.	Rozdział 2.5.4.	<i>Dane od ekspertów</i>
Parametry kosztowe				
Cena zbytu netto Tepkinly®, prezentacja 4 mg (PLN)		n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Cena zbytu netto Tepkinly®, prezentacja 48 mg (PLN)		n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
		n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
		n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Koszty	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt komparatorów uwzględnionych w AW	n/d	Rozdział 2.6.4.	Rozdział 2.6.4.	<i>Wykaz leków refundowanych, Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia, NCCN 2023, Cancer therapy advisor</i>
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej				
Parametry dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>


2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

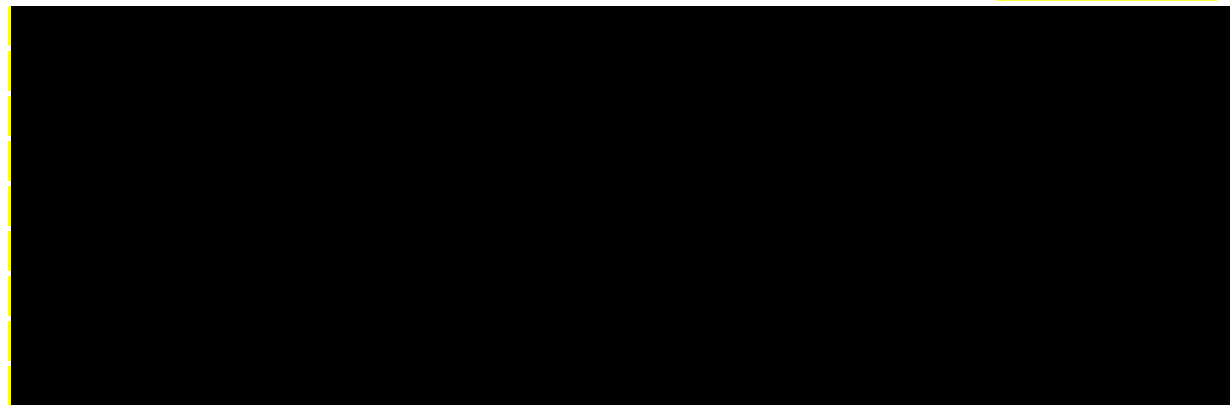
Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.2. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej, oszacowano zakładając, że przybliżeniem tych wydatków mogą być prognozowane wydatki uwzględniające leczenie prognozowanej populacji docelowej właściwej dla pierwszego roku refundacji, tj. od lipca 2024 r. do czerwca 2025 r. W obliczeniach dodatkowo przyjęto udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego dla pierwszego roku refundacji - od lipca 2024 r. do czerwca 2025 r.



Zgodnie danymi NFZ, wielkości kontraktów dla 2023 r. w programie B.12.FM wyceniono na 110 mln PLN (w tym 103 mln PLN na same leki) [Informator o umowach NFZ]. 



Obecnie epkorytamab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.3. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS). Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 38.

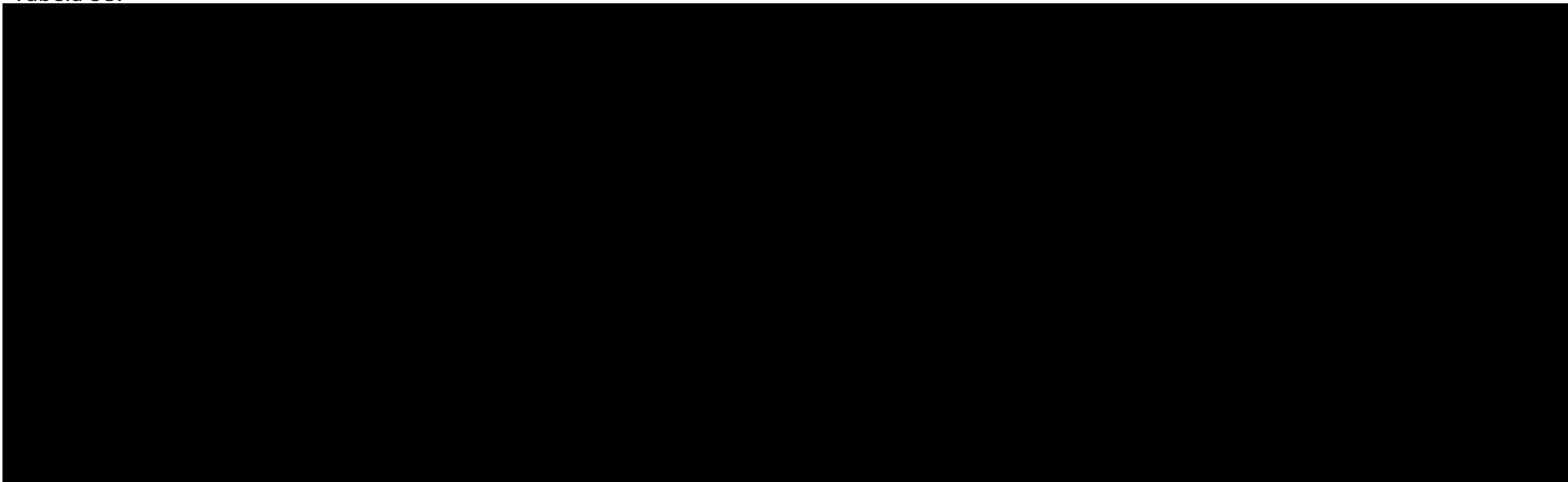
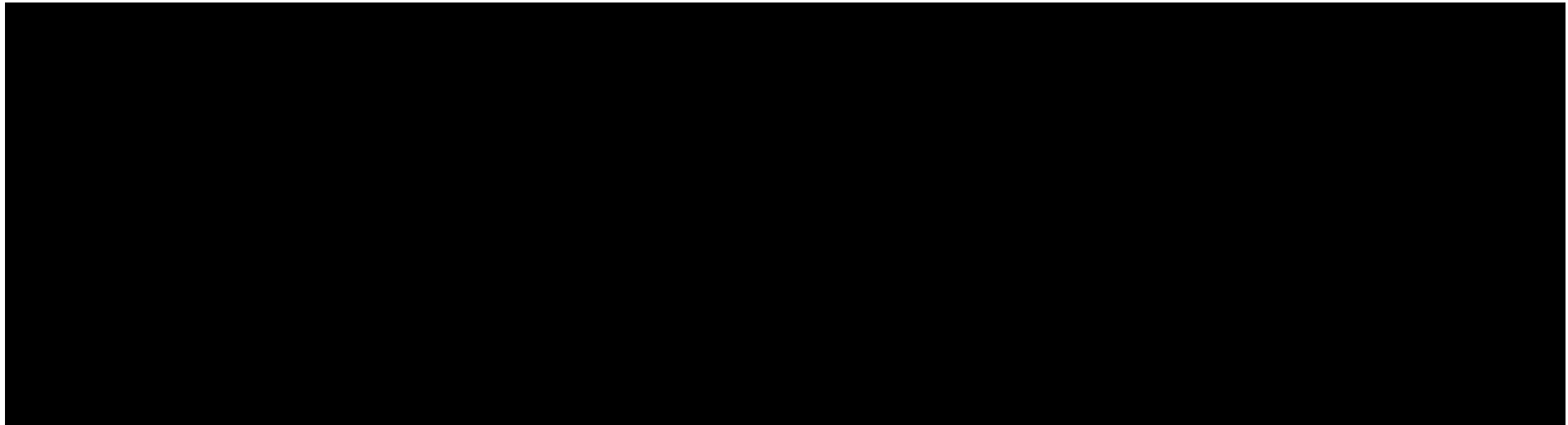


Tabela 39.

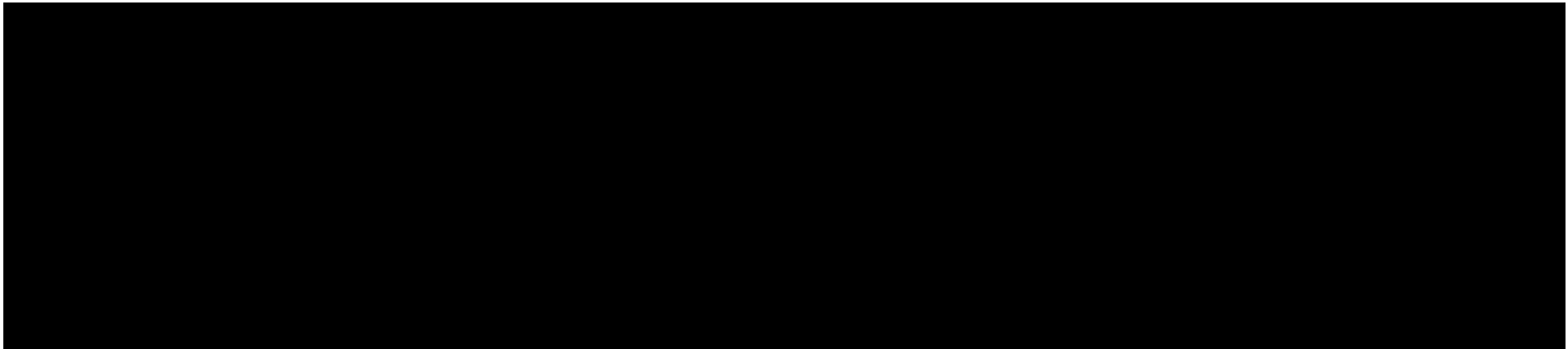




* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 40.

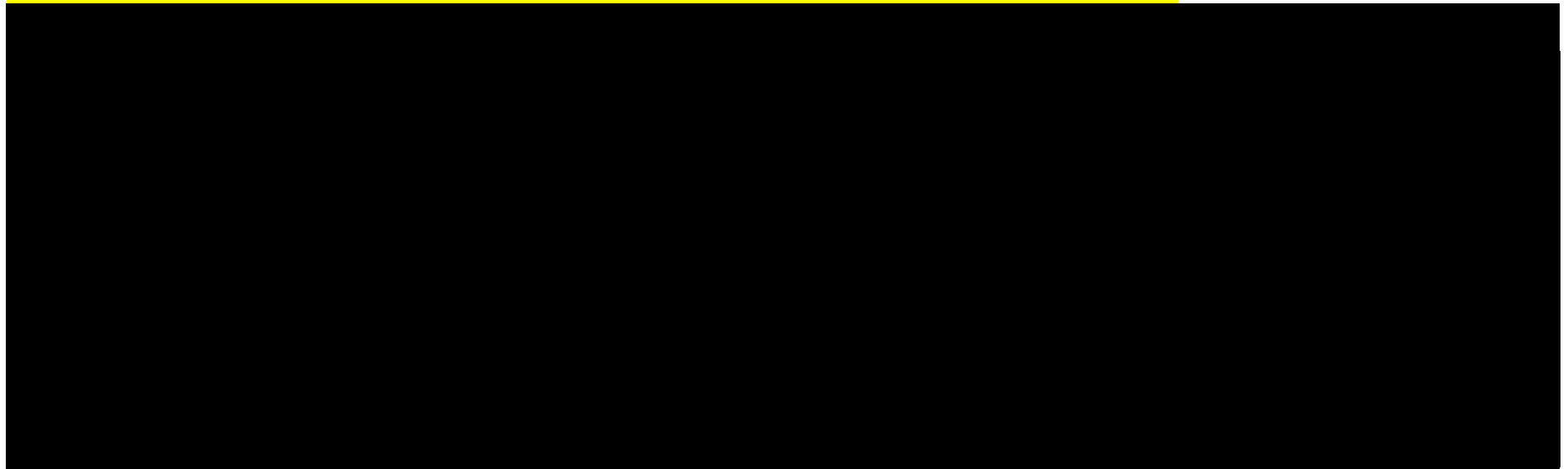
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w całkowitej populacji docelowej z uwzględnieniem RSS





* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

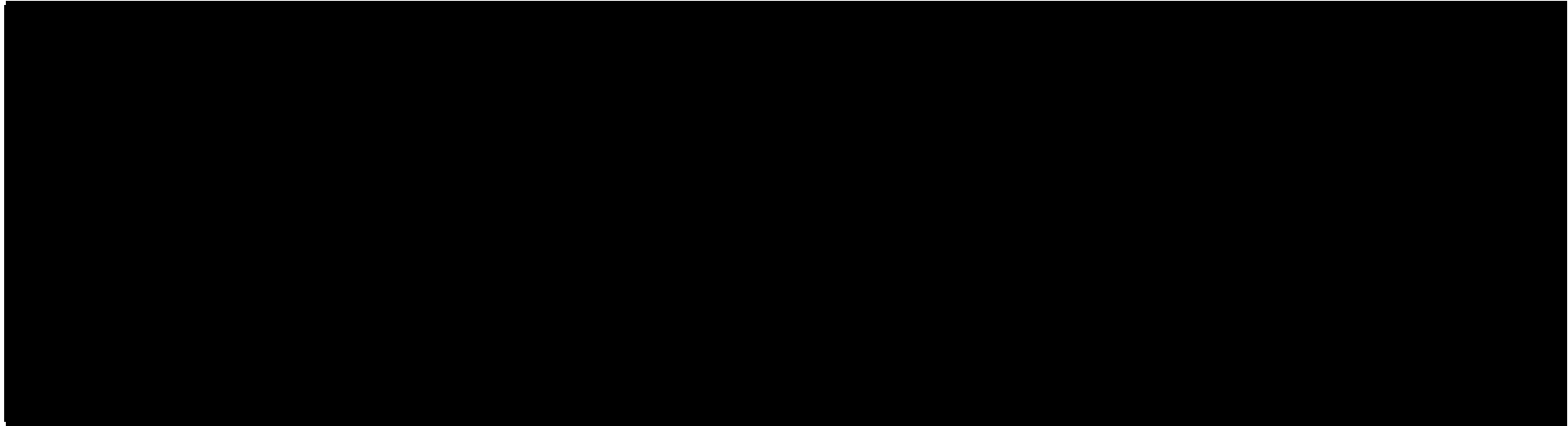
Tabela 41.



* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 42.

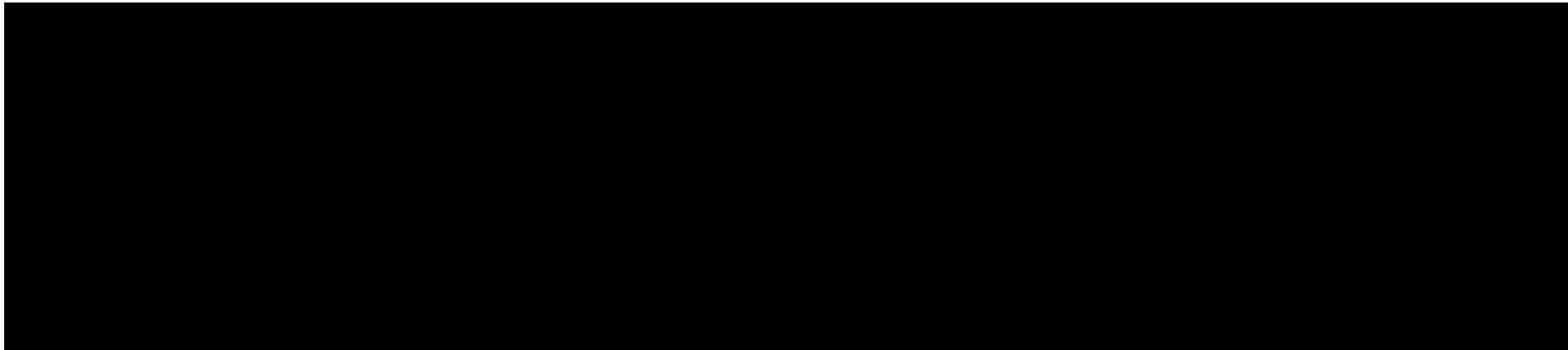




* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 43.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w całkowitej populacji docelowej bez uwzględnienia RSS

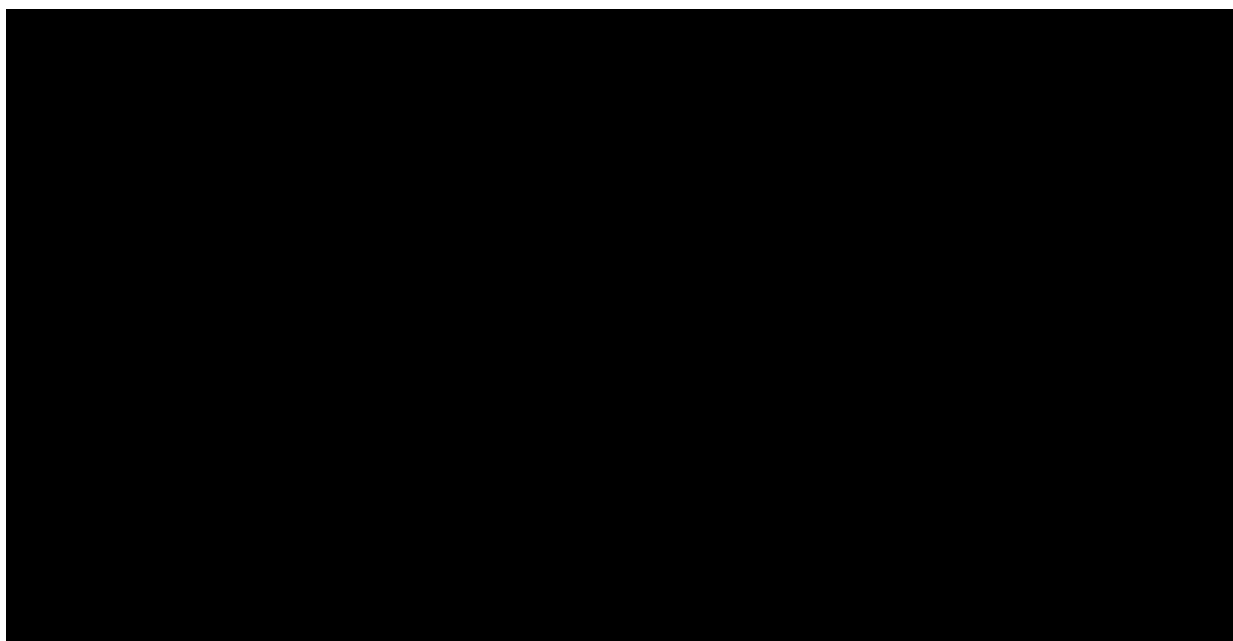


* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Wyniki analizy wpływu na budżet dla pełnej populacji docelowej przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

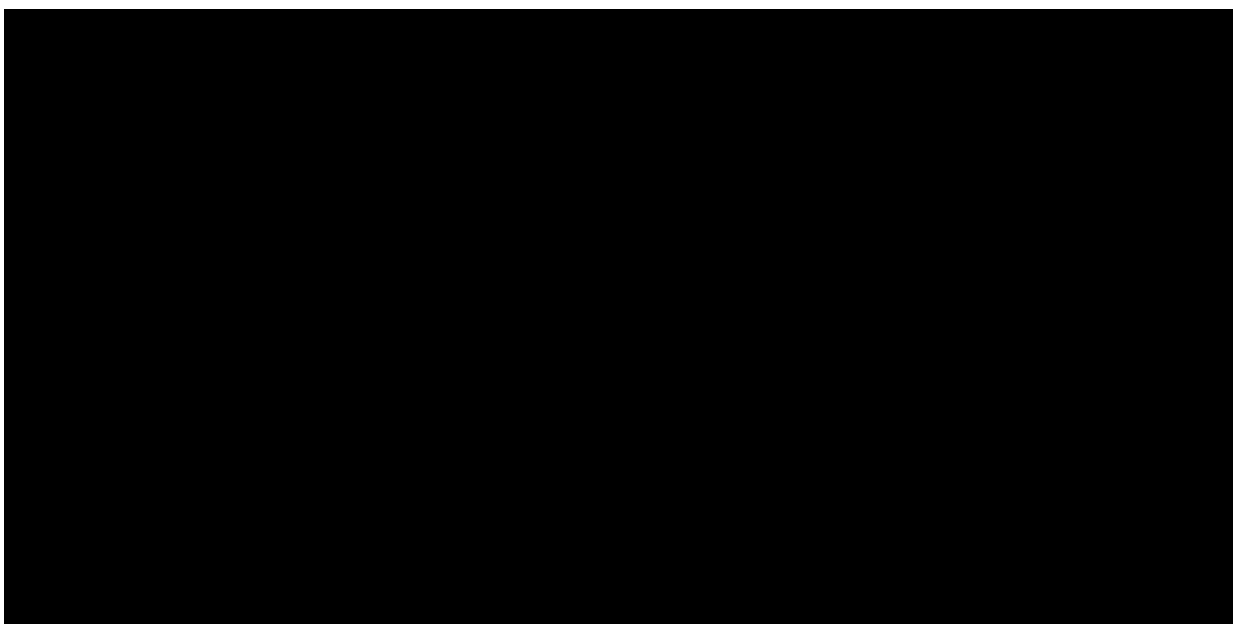
Rysunek 4.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN)



Rysunek 5.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy).

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7. oraz opisano w *Analizie ekonomicznej*.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

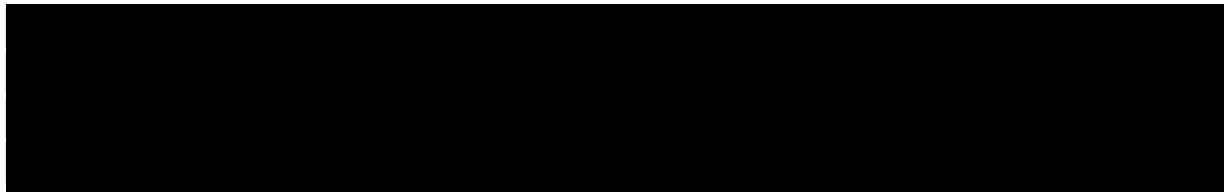
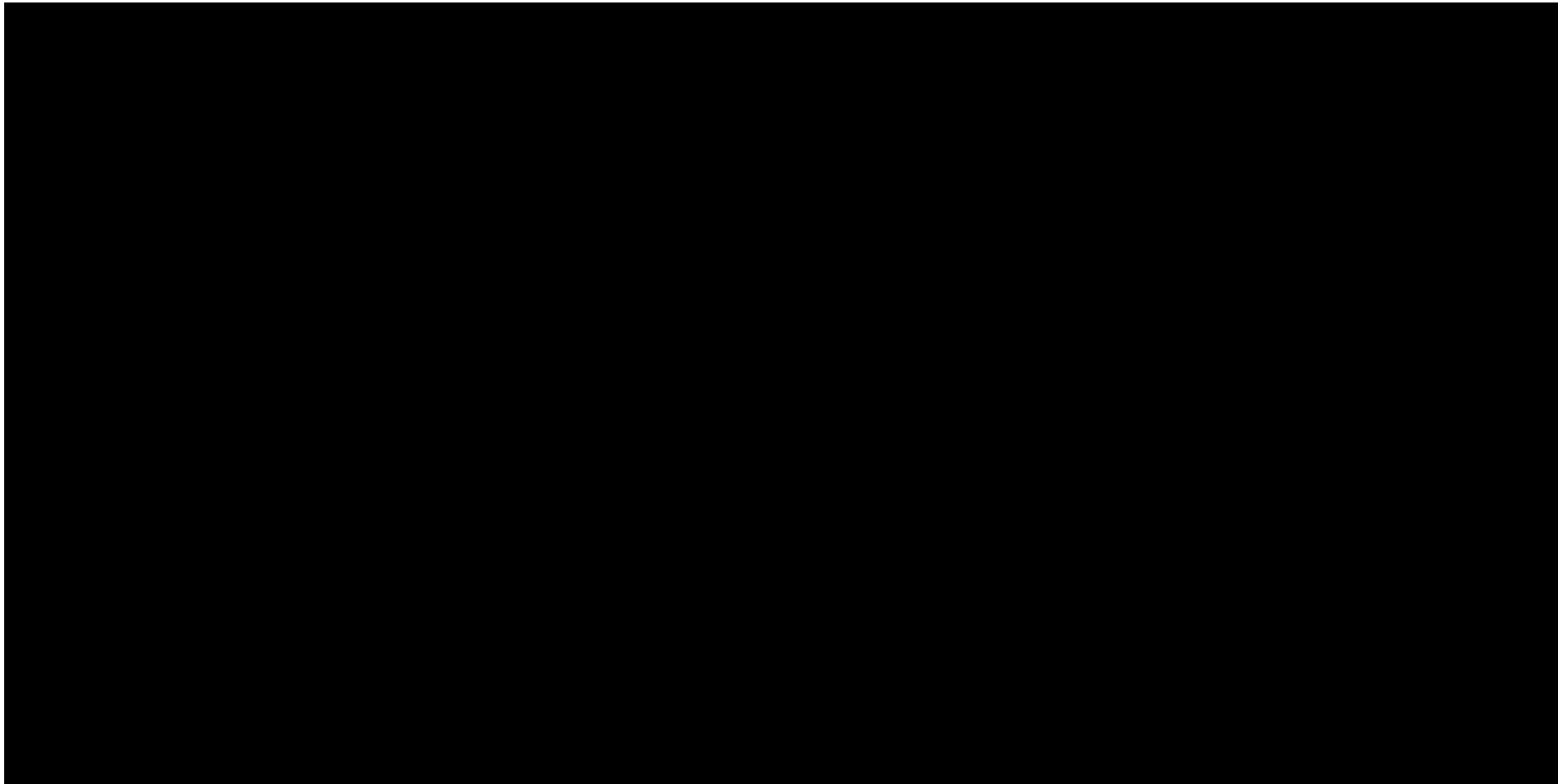
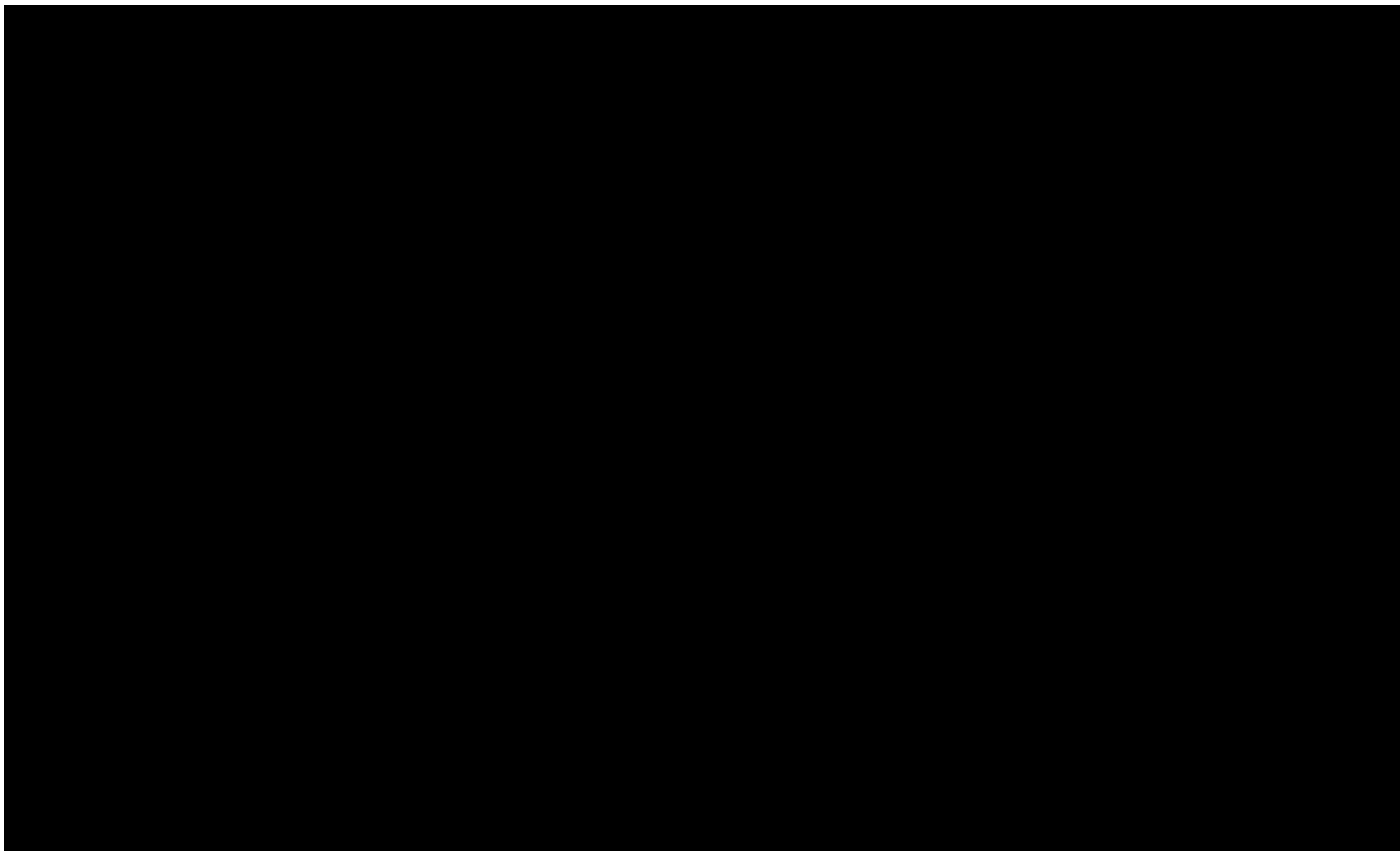


Tabela 44.

Wyniki analizy wrażliwości – analizy wartości skrajnych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





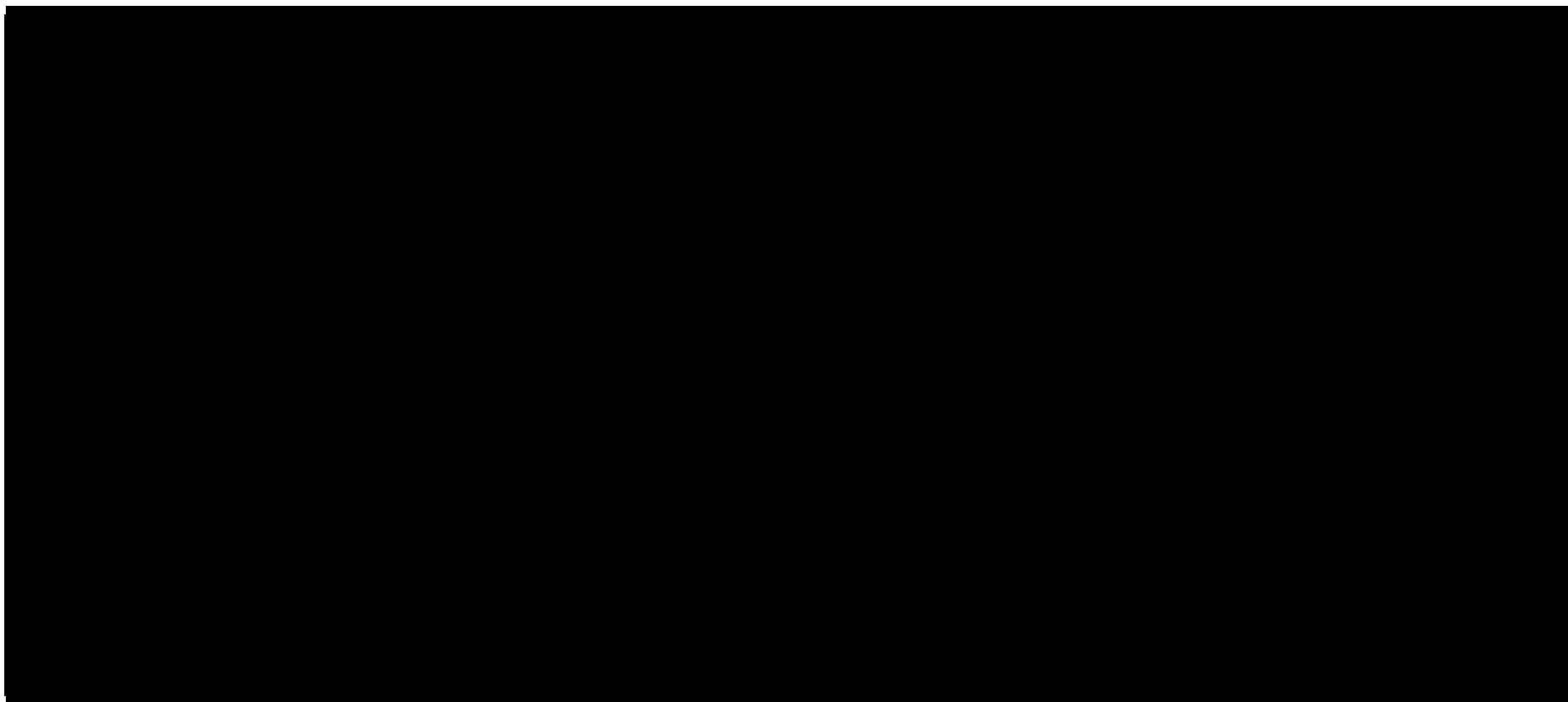
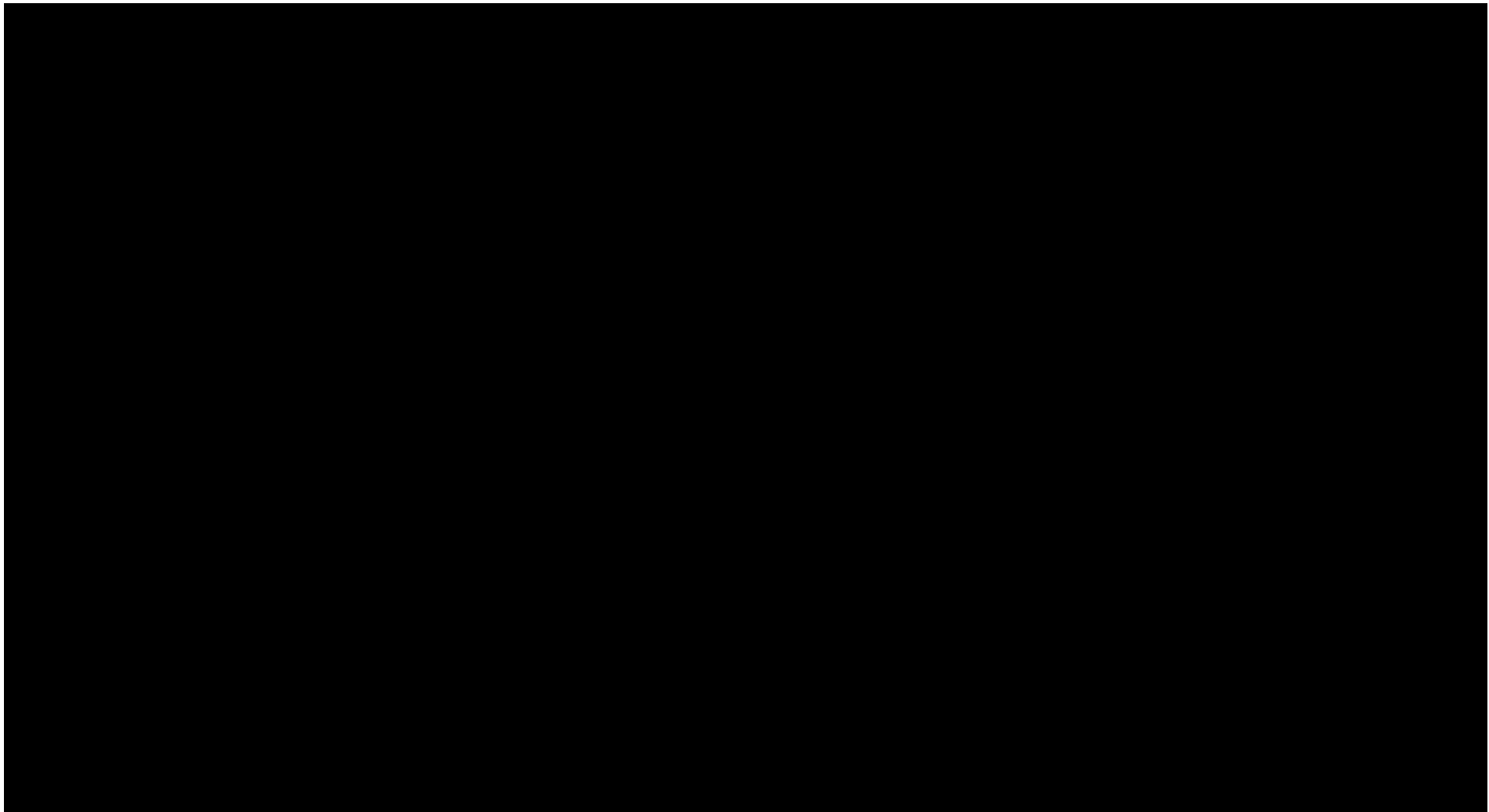
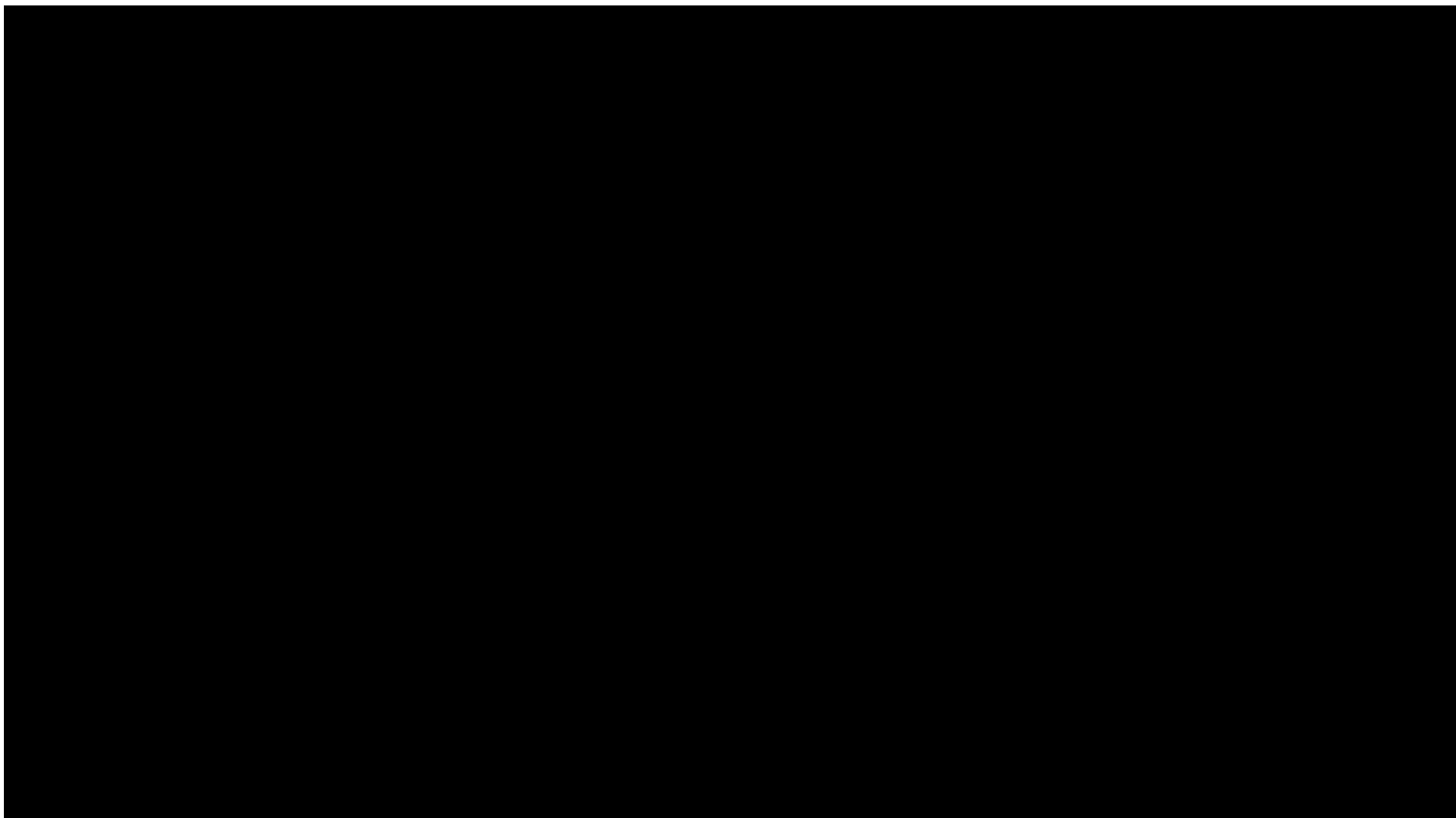


Tabela 45.

Wyniki analizy wrażliwości – analizy wartości skrajnych z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS





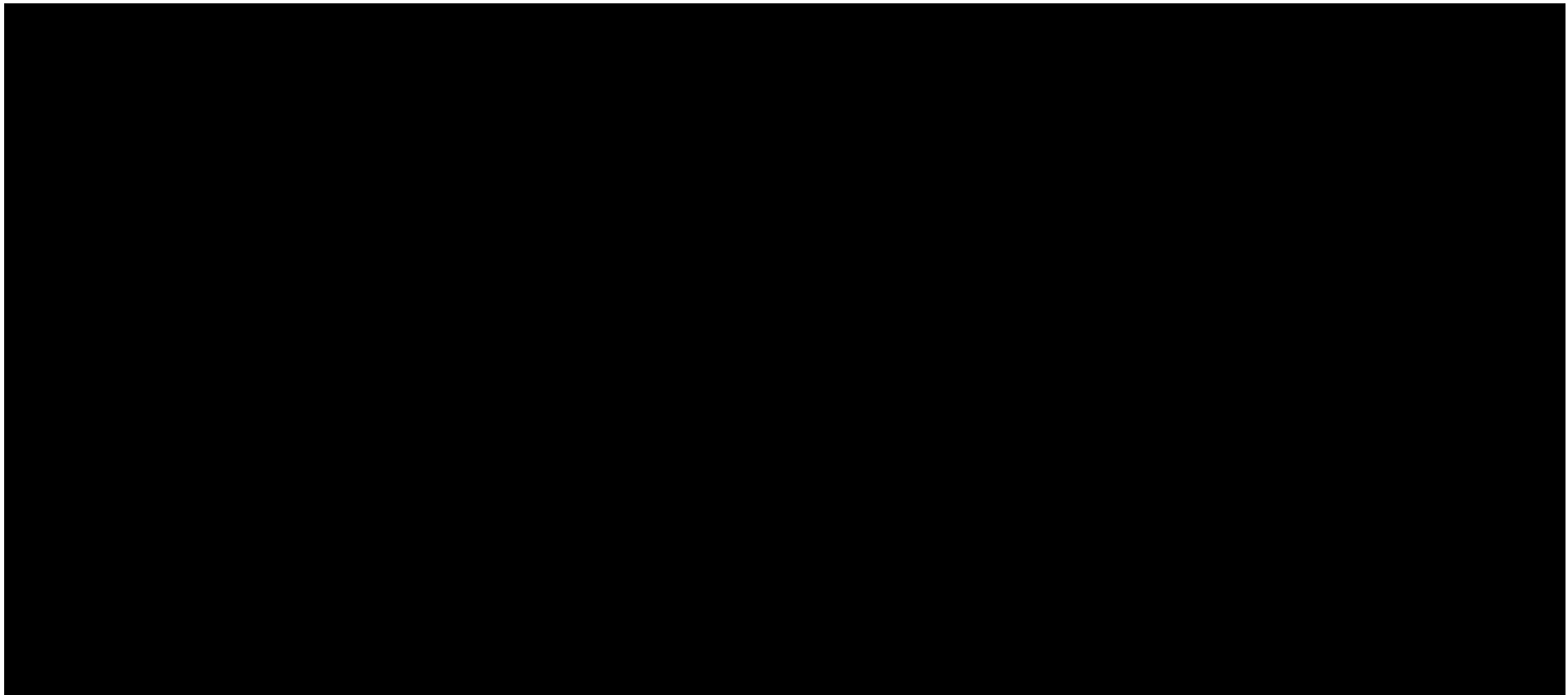
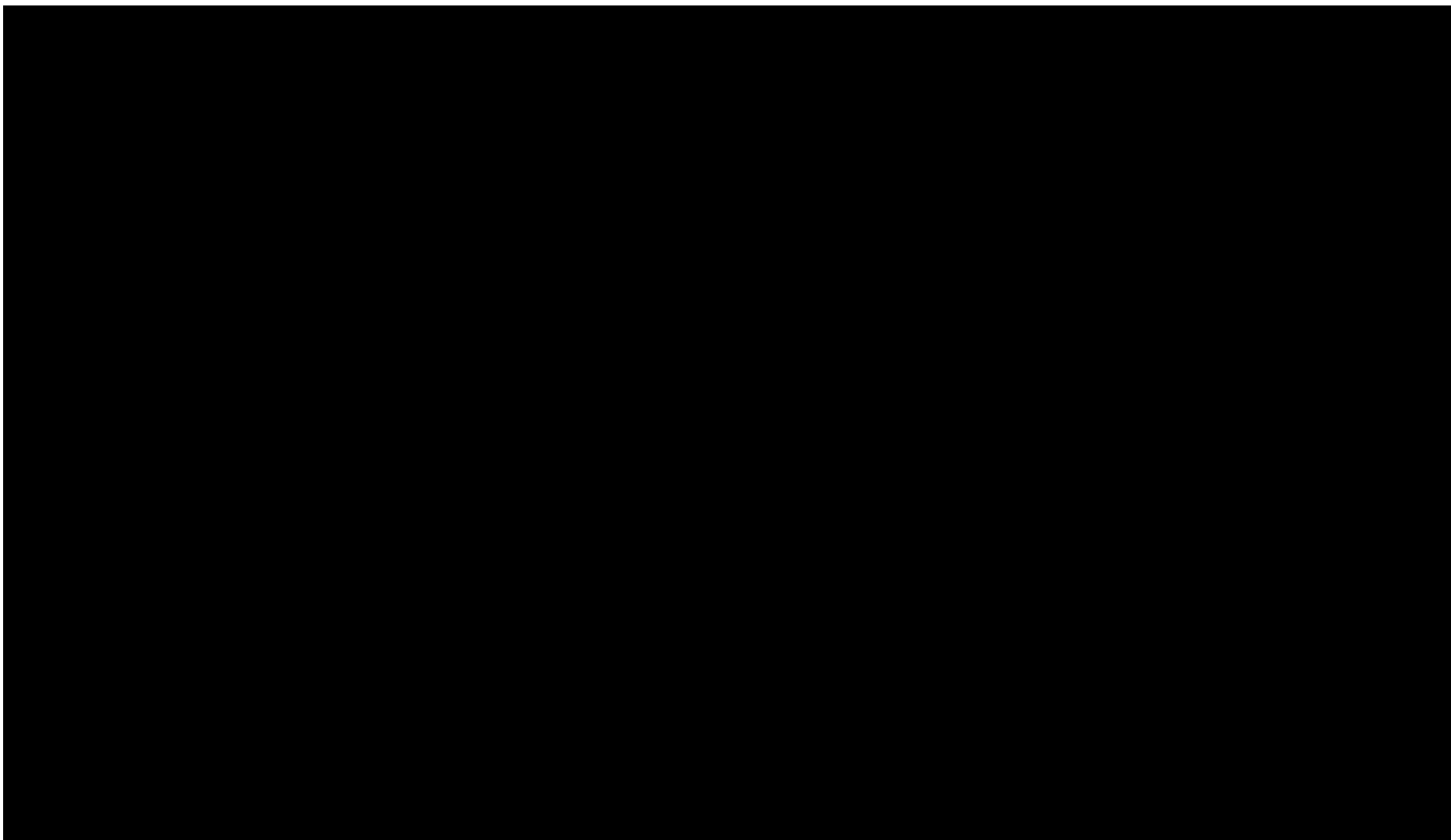
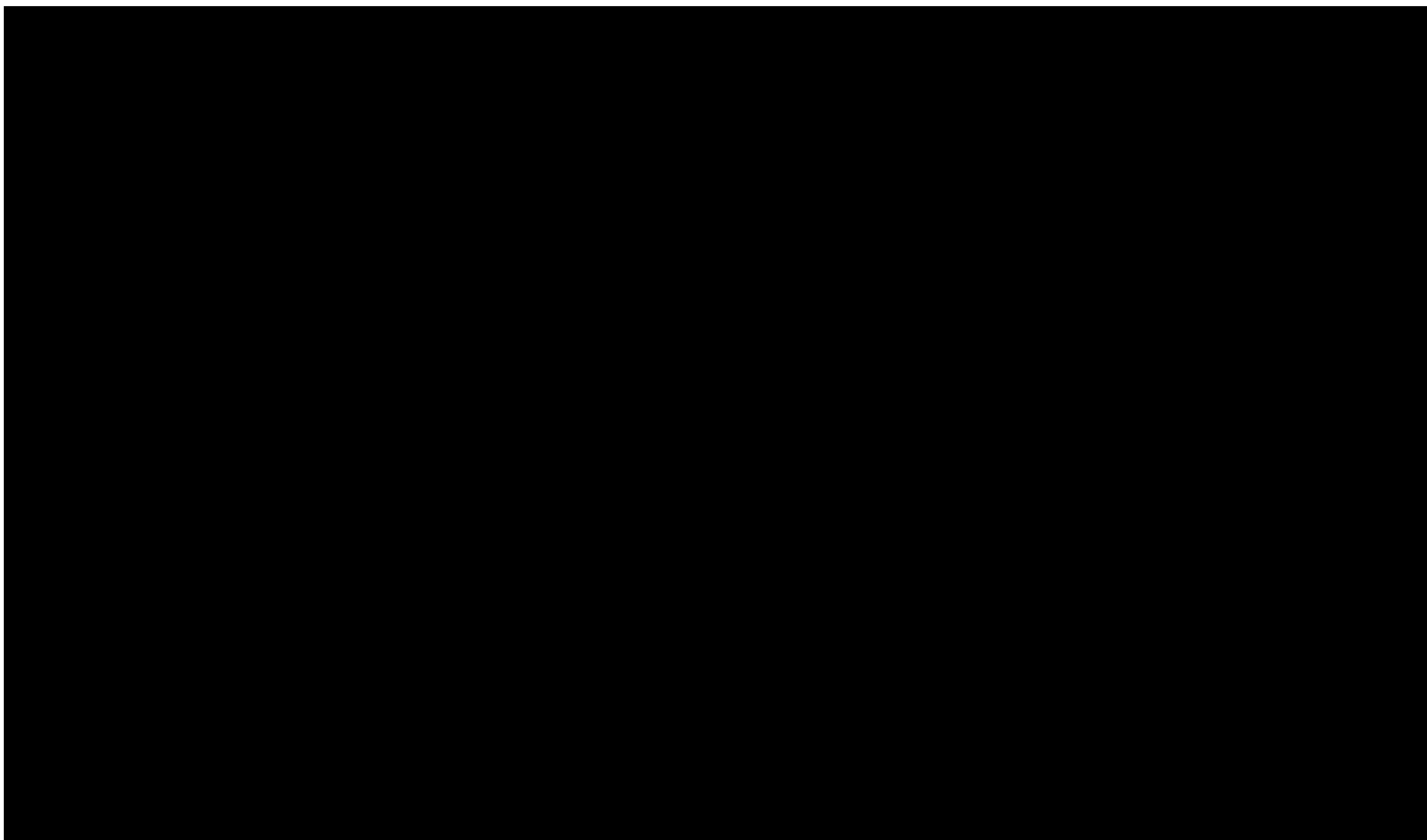
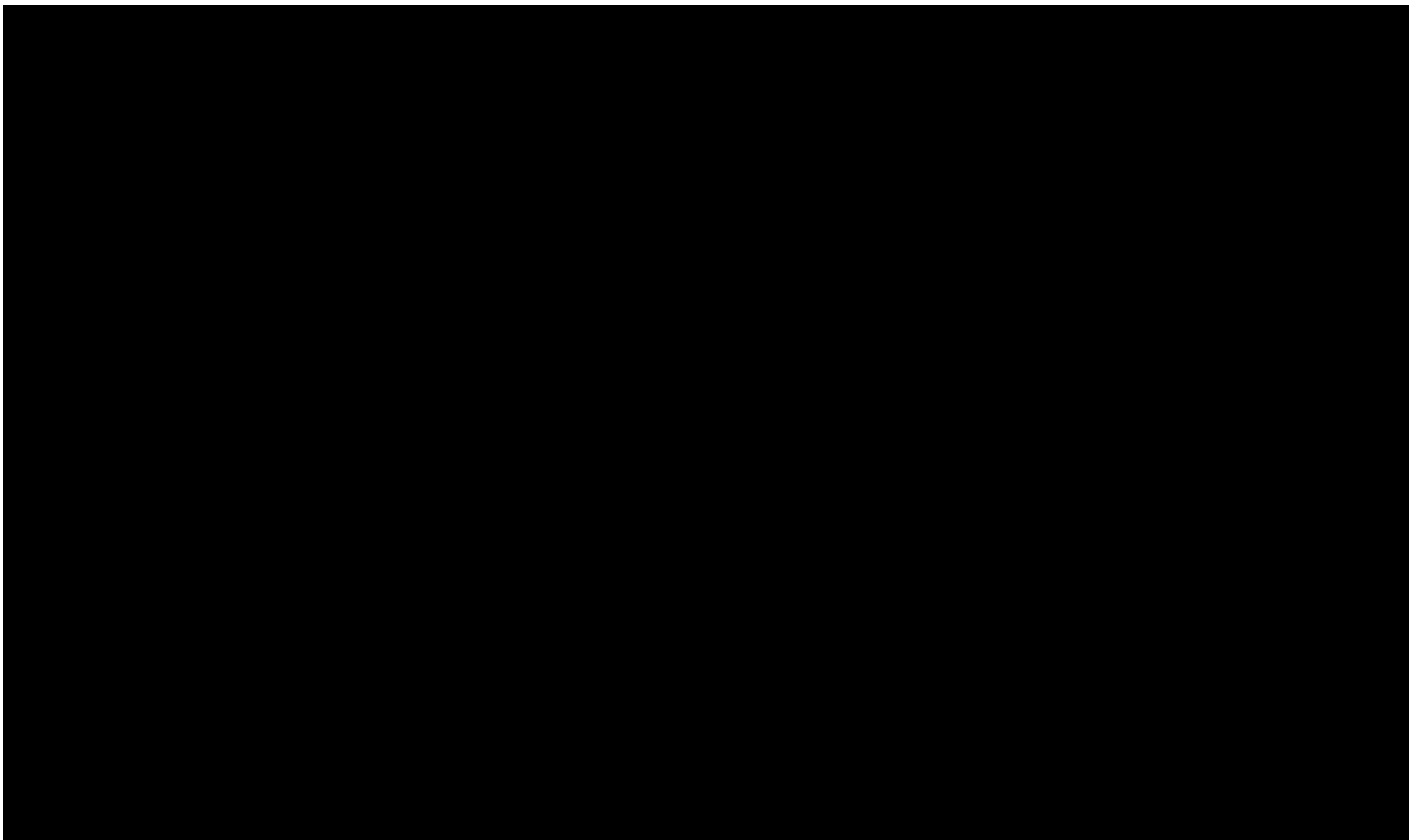


Tabela 46.

Wyniki analizy wrażliwości – analizy scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







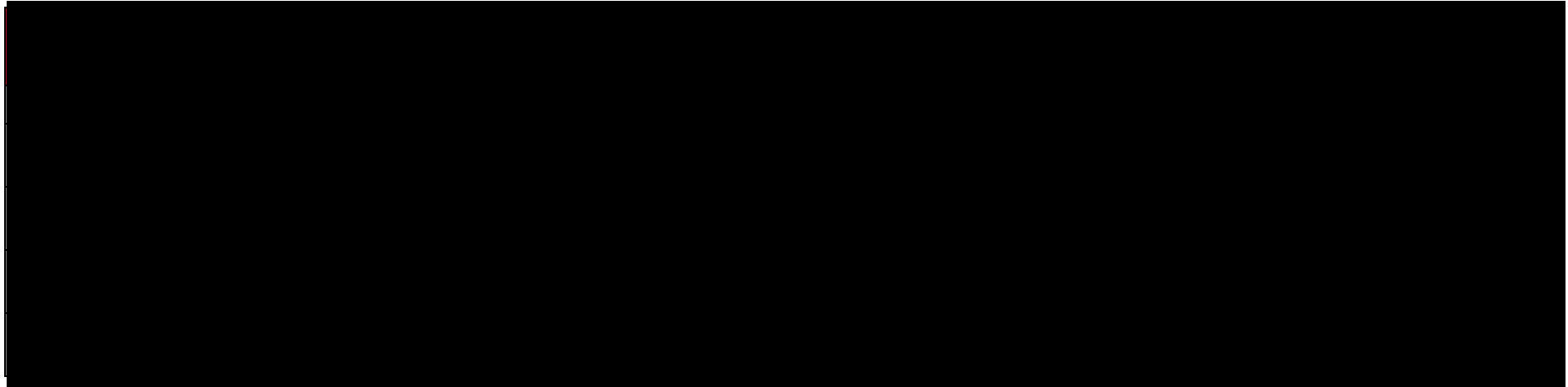
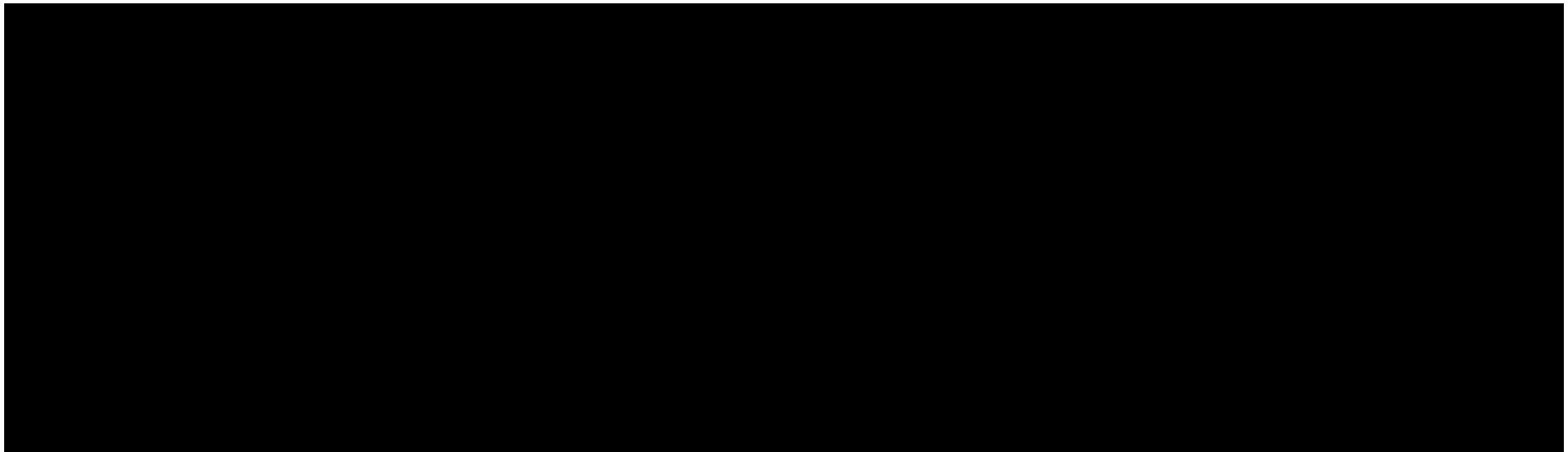
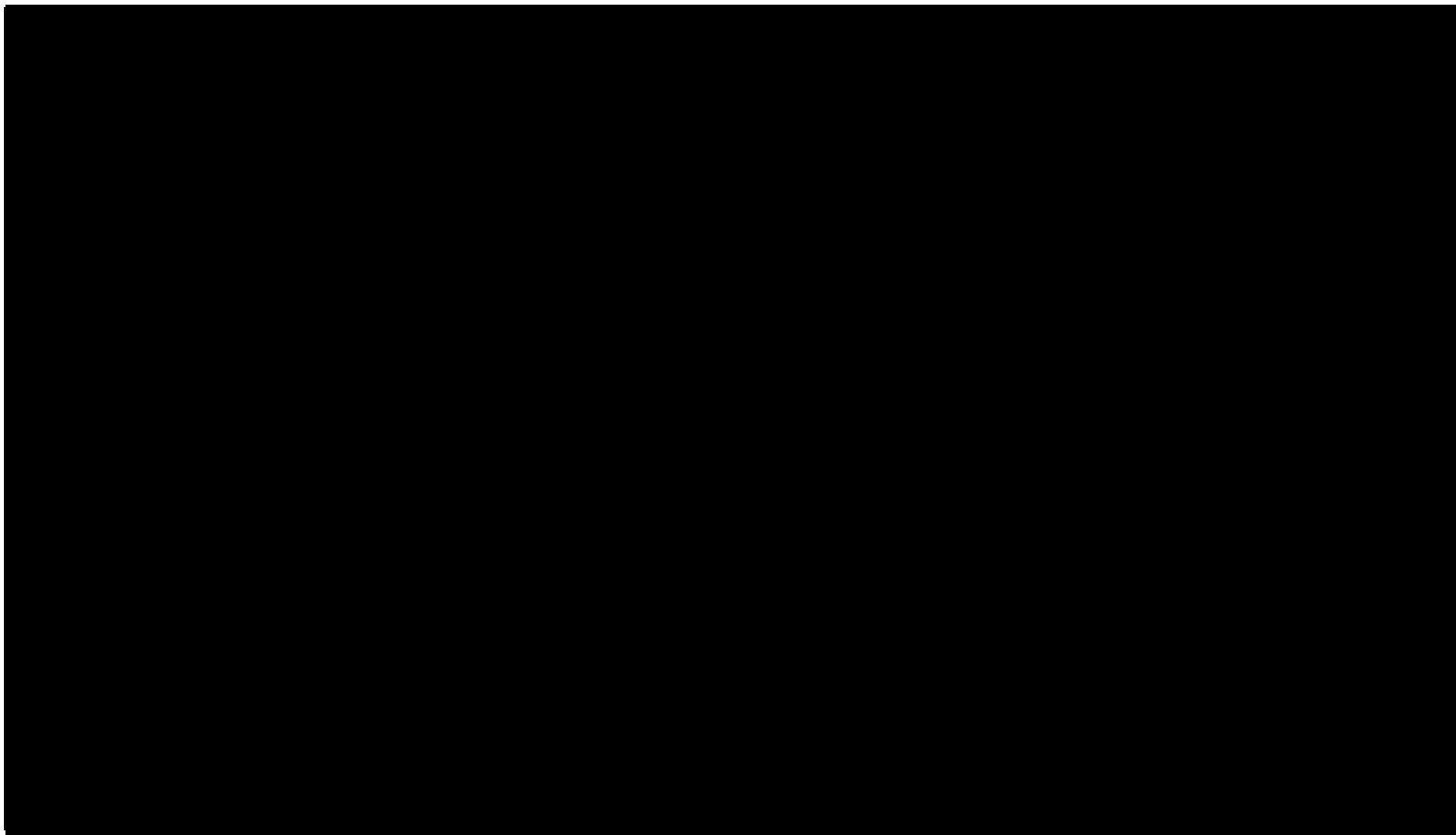
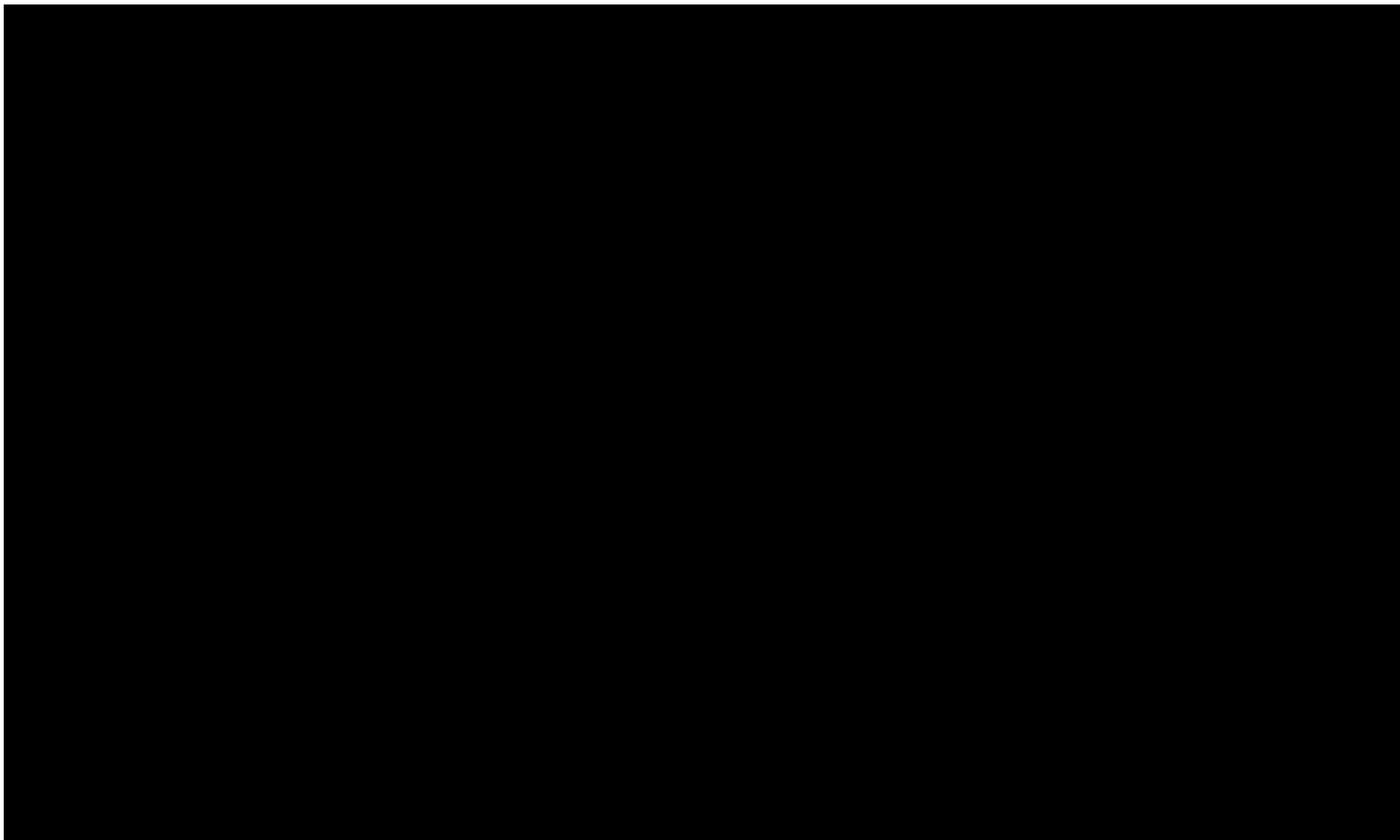


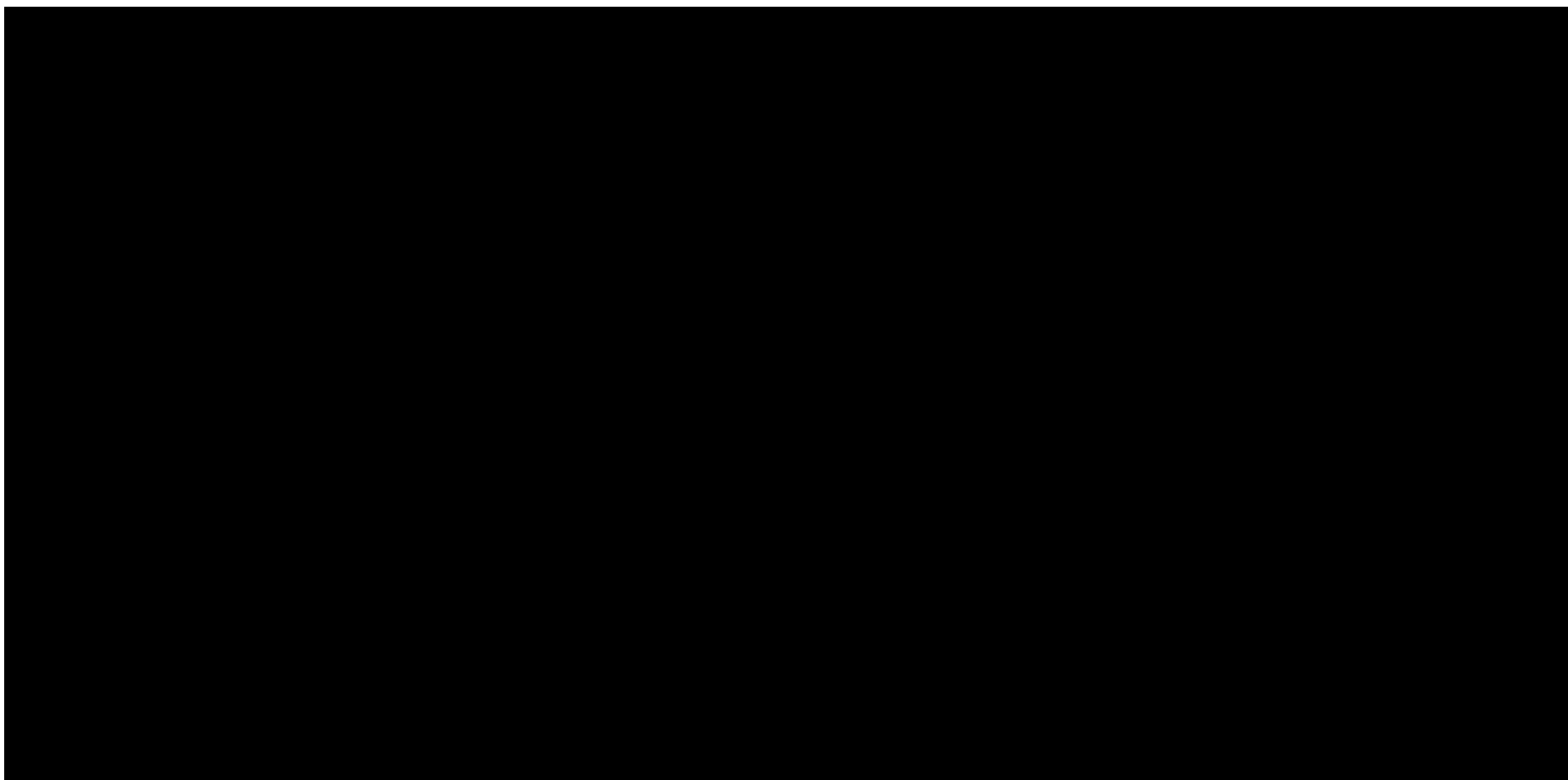
Tabela 47.

Wyniki analizy wrażliwości – analizy scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS









4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Tepkinly® (epkorytamab) w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po minimum 2 wcześniejszych terapiach leczenia systemowego, w ramach dostępności w *Programie lekowym B.12. FM* może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń. Wprowadzenie do refundacji epkorytamabu może zmniejszać zapotrzebowanie na świadczenia hospitalizacyjne na rzecz świadczeń ambulatoryjnych związanych z formą podania leku.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.

Objęcie refundacją technologii wnioskowanej może mieć jednak wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem. DLBCL stanowi jeden z naczęstszych i najbardziej agresywnych typów chłoniaków nie-Hodgina. Dostępne opcje terapeutyczne nie przynoszą oczekiwanych efektów, gdyż nawrót choroby lub oporność na leczenie dotyka ponad 30% chorych (zgodnie z *Opiniami ekspertów* od 10% - 53% w zależności od rozpatrywanej linii leczenia). Opcje leczenia obejmują m.in. terapię CAR-T, CIT/CT, terapie celowane (w tym Pola-BR i Tafa+Len) oraz leki dostępne w ramach badania klinicznego [NCCN 2023]. Terapie CAR-T i leczenie celowane coraz częściej zastępują leczenie chemioterapeutyczne w analizowanej populacji docelowej. Oprócz niewystarczających efektów klinicznych stosowania opisywanych opcji terapeutycznych, w przypadku terapii CAR-T istnieją też istotne ograniczenia związane z kwalifikacją, dostępem do terapii i charakterem produkcji terapii (ze względu na długi czas oczekiwania na lek, u chorych może nastąpić progresja). Ponadto, stosowane terapie charakteryzują się występowaniem częstych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności i toksyczności hematologicznej (zwłaszcza w przypadku leczenia CAR-T).

Nieskuteczne leczenie w kolejnych liniach prowadzi do wyczerpania chorych, drastycznie zmniejszając jakość ich życia. Podobnego obciążenia doznają opiekunowie pacjentów. Bardzo duże obciążenie kolejnymi nawrotami choroby spoczywa jednak na płątniku i systemie. Dlatego też tak istotne jest wprowadzanie skutecznych terapii w leczeniu DLBCL.

Refundacja epkorytamabu, wykorzystującego nowatorski mechanizm działania, może dać chorym nową szansę na skuteczniejszą terapię, poprawiając ich jakość życia, jak również ograniczając koszty dla systemu. Terapia epkorytamabem będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Ponadto, leczenie z wykorzystaniem epkorytamabu charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością [Thieblemont 2022]. Zmniejszona jest więc potrzeba specjalnego doboru pacjentów pod kątem wybranych terapii (np. CAR-T), ścisłego monitorowania po przeprowadzeniu leczenia oraz stosowania kosztownych terapii wspomagających. Dodatkowo Tepkinly® jest pierwszym w swojej klasie lekiem o ustalonej dawce, który ze względu na formę iniekcji podskórnej, może być podawany w warunkach ambulatoryjnych, co wpływa zarówno na komfort chorych jak i zmniejszone obciążenie dla systemu.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Tepkinly® w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne. Ponadto stanowi opcję niewymagającą przygotowania czy oczekiwania na wytworzenie produktu i charakteryzuje się wygodniejszą formą podania, zarówno dla personelu, jak i chorych.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącą stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

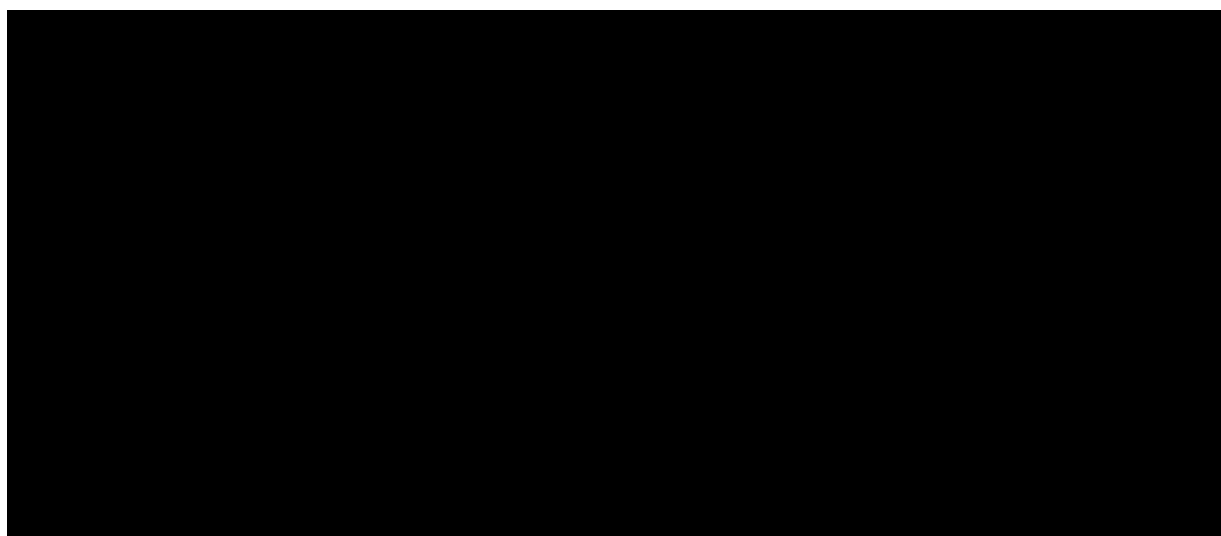
Tabela 48.

Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych

Warunek	Wartość
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Ograniczenia



Modelowanie kosztów w niniejszej analizie zostało oparte na wynikach *Analizy ekonomicznej*. Wszystkie przedstawione tam ograniczenia stanowią więc również ograniczenia niniejszej analizy. Ze względu na konieczność rozpatrywania wszystkich opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu DBLCL po minimum 2 wcześniejszych liniach leczenia jako alternatywne terapie dla epkorytamabu uwzględniono dane dla wszystkich rozważanych w *Analizie ekonomicznej* komparatorów. Związane z tym ograniczenia dotyczą przede wszystkim samego modelowania, tj. określenia skuteczności opartej na danych wsadowych dla różnych populacji epkorytamabu w zależności od rozpatrywanego komparatora. Przyjęte założenie stanowi istotne ograniczenie, jednak patrząc na podsumowanie modelowania kosztów epkorytamabu w obu modelowanych populacjach i zbliżony poziom wydatków, nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki analizy.

W modelowaniu niniejszej analizy założono również stopniową kwalifikację chorych do leczenia z analizowanej populacji docelowej. Założenie to łączy się z pewnym ograniczeniem, gdyż nie jest znana dokładna dynamika włączania chorych, ale z dużym prawdopodobieństwem przyjęte założenie przybliżyć może realną kwalifikację pacjentów do leczenia. W przypadku części rozpatrywanych komparatorów (Pola-BR, CIT, Tisa-cel oraz Axi-cel) koszty terapii (schematów/leków) uwzględnione są w jednym bądź kilku pierwszych cyklach. Jedynie dla technologii wnioskowanej oraz komparatora Tafa-len leczenie możliwe jest do progresji.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.5. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie prezentacja 48 mg, ze względu na zwiększone

zapotrzebowanie tej prezentacji wynikające z dawkowania substancji. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Tepkinly® (epkorytamab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po minimum 2 wcześniejszych terapiach leczenia systemowego.

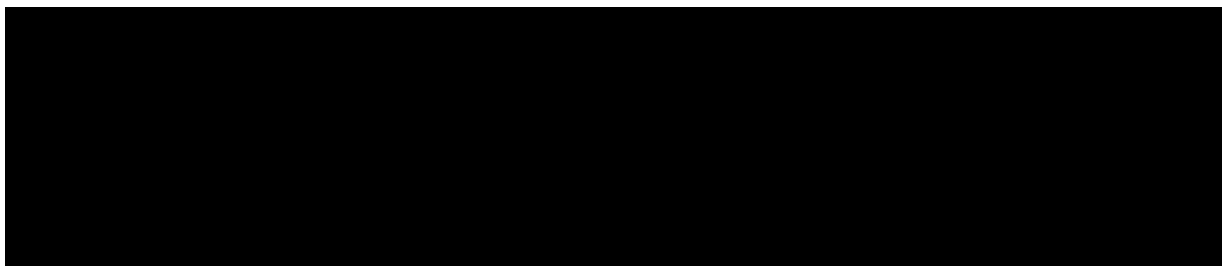
Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- finansowych (analiza wpływu na budżet);
- organizacji udzielania świadczeń;
- etycznych i społecznych;

Analizę wykonano dla okresu 2-letniego, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy rozpatrywanymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

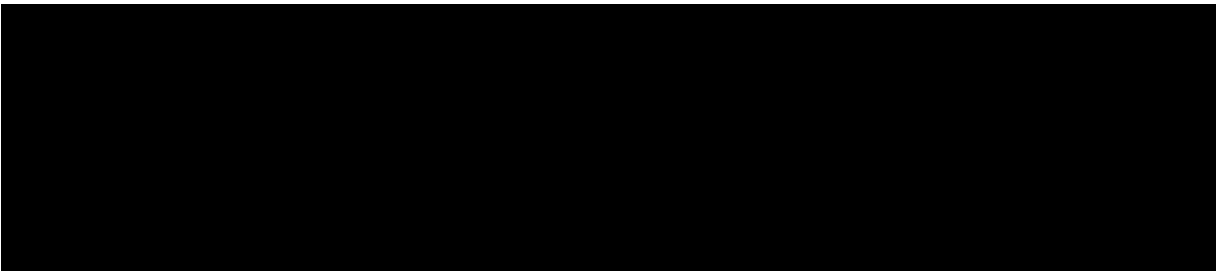
Oszacowanie populacji





*wielkość stanowiąca pełny potencjał rynkowy leku wnioskowanego wskazania refundacyjnego

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze będą mogli zastosować metodę leczenia opartą o nowatorski mechanizm działania, o dużej dostępności i wygodzie stosowania. W konsekwencji finansowanie leku Tepkinly® zapewni dorosłym chorym z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.



Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Tepkinly® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Tepkinly® przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

8. Załączniki

8.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Tepkinly® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Tepkinly® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Tepkinly® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

8.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 49.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.2.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.2.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.3.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.3.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.3.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.3.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.3.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.3.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.3.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.5.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.5.

9. Spis tabel

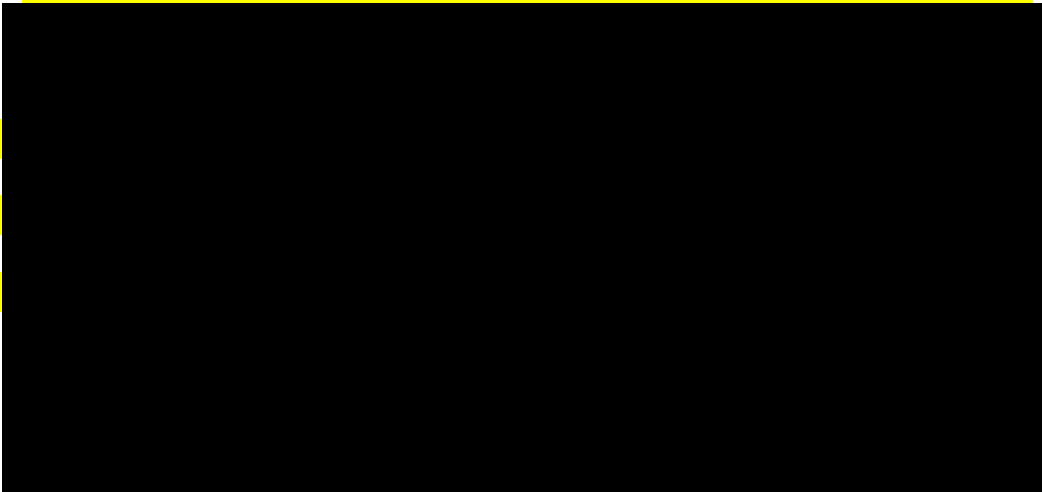

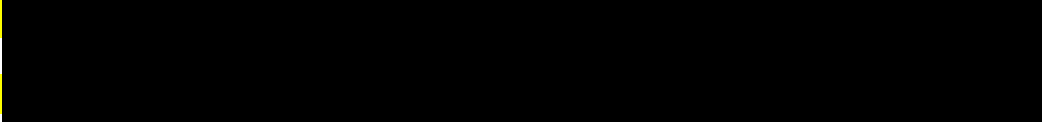
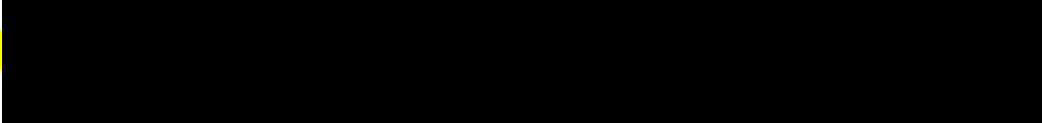
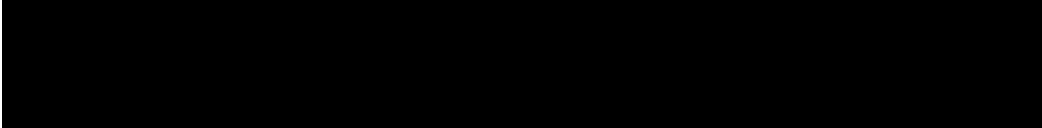



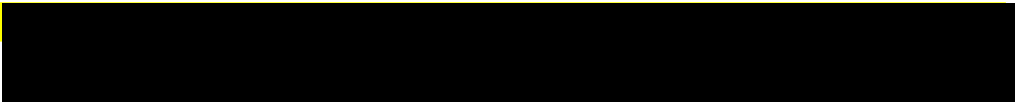
Tabela 1.		18
Tabela 2.		21
Tabela 3.		21
Tabela 4.		22
Tabela 5.		22
Tabela 6.	Oszacowanie populacji dla linii 3L+ na podstawie danych epidemiologicznych	24
Tabela 7.		25
Tabela 8.		25
Tabela 9.		26
Tabela 10.	Populacja docelowa, wskazana we wniosku	26
Tabela 11.	Udziały komparatorów w scenariuszu istniejącym.....	27
Tabela 12.		28
Tabela 13.	Rozkład przejmowania udziałów epkorytamabu w odniesieniu do komparatorów	28
Tabela 14.	Udziały rozpatrywanych terapii w scenariuszu nowym.....	29
Tabela 15.	Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	29
Tabela 16.	Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	30
Tabela 17.	Schematy dawkowania produktu leczniczego Tepkinly®	32

Tabela 18. Schematy dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem	33
Tabela 19. Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią	33
Tabela 20. Schematy dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem	36
Tabela 21. Intensywność podawanych dawek leków uwzględnionych w analizie podstawowej.....	36
Tabela 22. Koszty leków (PLN) uwzględnione w analizie podstawowej w przeliczeniu na miligram bądź jednostkę	39
Tabela 23. Koszty substancji podawanych w schemacie wraz z technologią wnioskowaną oraz w schemacie komparatora (koszty w przeliczeniu na fiolkę w PLN) uwzględnione w analizie wrażliwości	40
Tabela 24. Koszt podania leków uwzględniony w analizie	41
Tabela 25. Koszt podania leków CAR – T uwzględniony w analizie wrażliwości	43
Tabela 26. Koszty dodatkowych schematów uwzględnionych w analizie wrażliwości (PLN)....	45
Tabela 27. Koszty ponoszone w terapii epkorytamabem w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku oraz rozpatrywanej populacji (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka, w przeliczeniu na jednego chorego	48
Tabela 28. Średnie koszty ponoszone na lek Tepkinly® w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji całkowitej, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.....	50
Tabela 29. Średnie koszty ponoszone na lek Tepkinly® w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka	50
Tabela 30. Średnie koszty ponoszone w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji całkowitej, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka	50


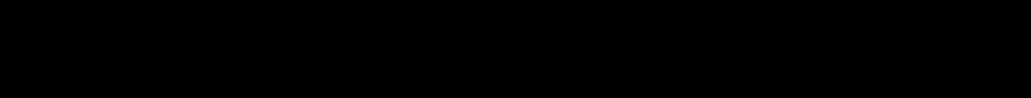
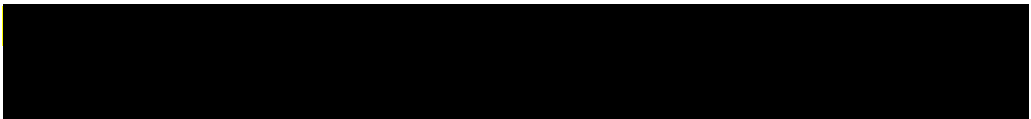
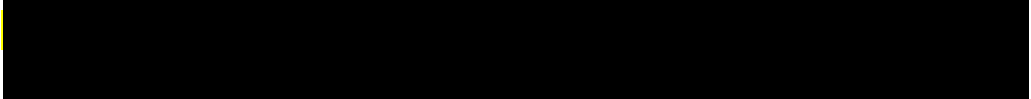
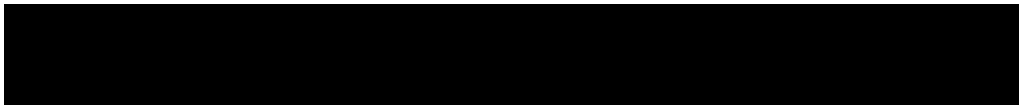
Tabela 31. Średnie koszty ponoszone w terapii epkorytamabem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) w populacji nieleczonej wcześniej CAR-T, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.....	51
Tabela 32. Średnie koszty ponoszone w terapii Pola-BR w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	51
Tabela 33. Średnie koszty ponoszone w terapii Tafa+Len w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	51
Tabela 34. Średnie koszty ponoszone w terapii CIT w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	51
Tabela 35. Średnie koszty ponoszone w terapii Tisa-cel w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	51
Tabela 36. Średnie koszty ponoszone w terapii Axi-cel w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	52
Tabela 37. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	53
Tabela 38. 	56
Tabela 39. 	56
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w całkowitej populacji docelowej z uwzględnieniem RSS.....	57
Tabela 41. 	58
Tabela 42. 	58
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w całkowitej populacji docelowej bez uwzględnienia RSS.....	59
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – analizy wartości skrajnych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	63

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – analizy wartości skrajnych z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	66
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości – analizy scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	68
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości – analizy scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	72
Tabela 48. Aspekty społeczne i etyczne.....	77
Tabela 49. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	82

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	17
Rysunek 2. 	20
Rysunek 3. Schemat szacowania populacji chorych z DLBCL oraz populacji obejmującej wszystkich chorych u których wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana.....	23
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN)	61
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)	61

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Al-Hamadani 2015	Al-Hamadani M., Habermann T. M., Cerhan J. R. i in., <i>Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011</i> , American journal of hematology 2015, 90(9), 790-795.
Analiza ekonomiczna	<i>Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2023
Analiza ekonomiczna Kymriah	Instytut Arcana, <i>Analiza ekonomiczna dla produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego</i> , 2020
Analiza ekonomiczna Yescarta	HTA Consulting, <i>Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanego z dużych komórek B</i> , 9 października 2020
Analiza kliniczna	<i>Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2023
Bray 2018	Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. i in. <i>Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries</i> . CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
Cancer therapy advisor	Strona internetowa: https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/non-hodgkin-lymphoma-pharmacological-treatment/
ChPL Fludara Oral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral®
ChPL Kymriah®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah®
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
ChPL Yescarta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta®
Dane GUS	Sytuacja demograficzna Polski do roku 2022, strona internetowa: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-roku-2022,40,3.html# (data dostępu 6.09.2023)
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz danych dotyczących skuteczności, użyteczności oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii, uwzględnione w modelowaniu
Informator o umowach NFZ	https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (Dostęp: 28.08.2023)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Kanas 2022	Kanas, Gena, et al. "Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025." <i>Leukemia & Lymphoma</i> 63.1 (2022): 54-63.
Liebers 2021	Liebers N., Duell J., Fitzgerald D., i in., <i>Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas</i> . <i>Blood Advances</i> . 2021;5(13):2707-2716.
Mounier 2013	Mounier N., Gnaoui T., Tilly H. i in., <i>Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial.</i> , <i>Haematologica</i> . 2013 Nov;98(11):1726-31.
NCCN 2023	National Cancer Institute. <i>Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ) Patient version</i> . https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq (data dostępu: 18.08.2023 r.)
NICE TA649	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , 2020:18. 23 September 2020.
Opinie ekspertów	Opinie ekspertów zebrane w trakcie prac nad raportem dla epkorytamabu, dotyczące aktualnej praktyki leczenia DLBCL, populacji oraz udziałów technologii wnioskowanej
Orphanet 2023	Orphanet. Diffuse large B-cell lymphoma.: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=544 (data dostępu 19.05.2023 r.)
Program lekowy B.12.FM	Program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (ICD-10: C82, C83, C85) regulowany załącznikiem B.12.FM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
Przetargi – wykaz B	Strony internetowe: https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/ , https://platformazakupowa.pl/ , https://ted.europa.eu/ , https://gliwice.nio.gov.pl/ , https://e-propublico.pl/ , https://usk-wroc.logintrade.net/ (Dostęp: 01.09.2023)
PTOK 2020	Warzocha K., <i>Chłoniaki rozlane z dużych komórek B</i> , <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2020, 6(A), 411-438.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sehn 2019	Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R., i in., <i>Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , Journal of Clinical Oncology. 2019;38(2):155-165.
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . N Engl J Med 2021;384:842-858.
Singh 2018	Singh R., Dubey A., Rathore A., i in. <i>Diffuse large B-Cell lymphoma-review</i> . J Med Sci 2018;38:137-43.
Thieblemont 2022	Thieblemont C., Philips T., Ghesquieres H., i in. <i>EPCOritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial</i> . Journal of Clinical Oncology 2023: 41, no. 12: 238-2247.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 82/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe