

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEJ LUB OPORNEJ OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 27.10.2023

W dniu 18 kwietnia 2024 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.13.2024.8.PZ dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza 6
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	14
1.4. Założenia analizy.....	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	17
2.2. Forma analizy.....	18
2.3. Perspektywa analizy.....	18
2.4. Horyzont czasowy	18
2.5. Populacja docelowa.....	19
2.6. Rozpowszechnienie.....	37
2.7. Koszty.....	39
2.8. Pozostałe informacje	41
2.9. Analiza wrażliwości.....	42
3. WYNIKI ANALIZY	44
3.1. Populacja docelowa.....	44
3.2. Scenariusz istniejący	45
3.3. Scenariusz nowy	45
3.4. Wydatki inkrementalne	47
3.5. Podsumowanie.....	48
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	50
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	50
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	50
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	52
6. OGRANICZENIA	54
7. DYSKUSJA	55
8. BIBLIOGRAFIA	57
9. SPIS ELEMENTÓW.....	58

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	61
ANEKS A.	63
A.1. Analiza wrażliwości.....	63

Indeks skrótów

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukaemia</i>)
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (<i>Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BLINA	Blinatumomab
BREX	Breksukabtagen autoleu cel (Tecartus®) (<i>Brexucabtagene autoleu cel</i>)
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (<i>Bruton's Tyrosine Kinase</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (<i>European Public Assessment Report</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INO	Inotuzumab ozogamycyny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (<i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
Ph	Chromosom Philadelphia (<i>Philadelphia Chromosome</i>)

- PONA** Ponatynib
- RSS** Umowa podziału ryzyka
Risk Sharing Scheme
- ST** Chemioterapia standardowa
(Standard Therapy)

Streszczenie

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego breksukabtagenu autoleucelu (BREX, preparat Tecartus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ponieważ współpłacenie płatnika publicznego i pacjentów za leki za leki ujęte w analizie dotyczy wyłącznie deksametazonu i hydroksymocznika, wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W konsekwencji w niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Obliczenia z uwzględnieniem współpłacenia za leki przez pacjentów, analogicznie jak w analizie ekonomicznej [1], uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Tecartus® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2025 roku.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z nawrotową lub oporną B-ALL w wieku 26 lat i powyżej spełniający warunki proponowanego programu lekowego. Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o odnalezione dane literaturowe oraz informacje i materiały przekazane przez eksperta klinicznego w ramach konsultacji przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano m.in. dane z trzech abstraktów przygotowanych w związku z XXXI Zjazdem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, który odbył się w dniach 14–16 września 2023 r. [2]. W przypadku braku danych polskich posłużono się informacjami odnalezionymi w opublikowanej literaturze. Oszacowana liczebność populacji docelowej (również poddana konsultacji) została zaakceptowana przez eksperta klinicznego [3].

Oszacowanie liczebności populacji docelowej rozpoczęto od wyznaczenia rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z B-ALL w wieku 26 lat i powyżej. Następnie populacja docelowa została podzielona na trzy wzajemnie wykluczające się subpopulacje:

- pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (tylko pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia),
- pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (tylko pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia),
- pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego.

Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, zatem pozostałe parametry oraz metodyka oszacowania wydatków w ramach niniejszej analizy jest zgodna z metodyką opisaną w analizie ekonomicznej [1].

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

Wyniki

Populacja



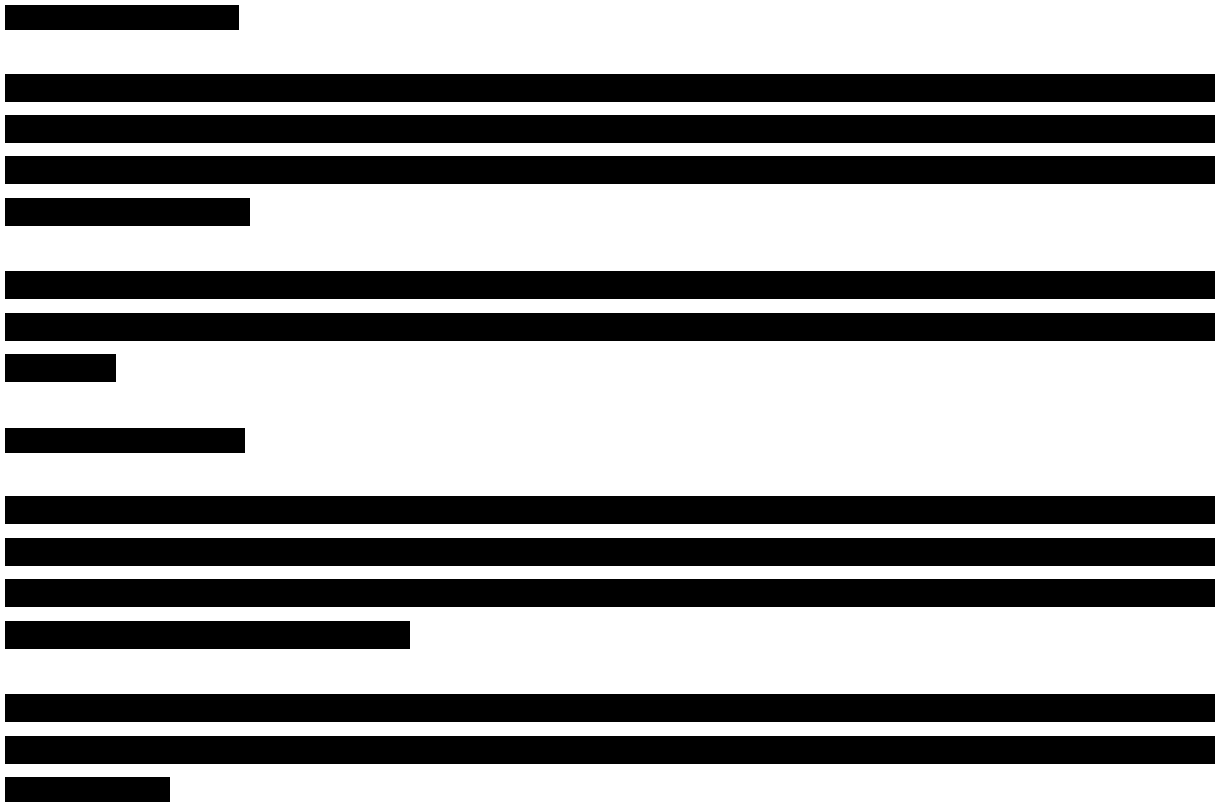
A redacted table with 3 rows and 2 columns. The first two rows are fully redacted, and the third row has its first cell redacted.

Scenariusz istniejący



A redacted table with 4 rows and 2 columns. The first three rows are fully redacted, and the fourth row has its first cell redacted.

Scenariusz nowy



A redacted table with 15 rows and 2 columns. The first row has its first cell redacted. The next four rows are fully redacted. The fifth row has its first cell redacted. The next two rows are fully redacted. The seventh row has its first cell redacted. The next three rows are fully redacted. The tenth row has its first cell redacted. The next two rows are fully redacted. The thirteenth row has its first cell redacted. The final two rows are fully redacted.

Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wnioski końcowe

[Redacted text]

[Redacted text]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego breksukabtagenu autoleucelu (BREX, preparat Tecartus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [4].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

PROGRAM LEKOWY

W latach 2018–2022 w ramach programu B.65 najczęściej stosowano dazatynib, czyli jedyny dostępny w ramach tego typu refundacji (w programie lekowym) inhibitor kinaz tyrozynowych II generacji, a jego stosowanie jest zalecane w skojarzeniu z innymi terapiami w B-ALL, przy obecnym chromosomie Ph m.in. w przypadku nietolerancji imatynibu zastosowanego w trakcie wcześniejszej terapii.

Podobna liczba pacjentów (po około 40) leczona była z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny). Warto także zwrócić uwagę, że w miarę włączania do programu lekowego nowych substancji czynnych obserwowany jest wzrost łącznej liczby pacjentów leczonych w programie [5].

Należy pamiętać, że terapia blinatumomabem finansowana jest nie tylko dla pacjentów dorosłych, ale również dla osób w wieku ≤ 18 lat, natomiast jedyny obecnie refundowany w Polsce lek z grupy CAR-T (tisagenlecleucel) dostępny jest wyłącznie dla pacjentów w wieku ≤ 25 lat (Tabela 1). [4]

Tabela 1.

Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w latach 2018–2022 oraz I półroczu 2023 roku [5]

Lek	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok	2022 rok	I półrocze 2023 roku
Blinatumomab ^a	ND	10	22	33	42	18
Dazatynib	52	64	66	71	80	58
Inotuzumab ozogamycyny	ND	ND	ND	24	36	25
Ponatynib	ND	ND	11	20	22	28
Tisagenlecleucel ^b	ND	ND	ND	1	11	8

ND – nie dotyczy

a) Finansowanie w populacji osób dorosłych oraz pacjentów ≤18 lat.

b) Finansowanie w populacji pacjentów ≤25 lat.

PRZESZCZEPIENIE KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

U pacjentów z oporną lub nawrotową ALL przy braku bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji dąży się do jak najszybszego przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*) po uzyskaniu remisji. Zgodnie z danymi udostępnionymi przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „POLTRANSPLANT” ALL stanowi drugie po ostrej białaczce szpikowej najczęstsze wskazanie do przeprowadzenia allo-SCT. W 2022 roku wśród osób z rozpoznaniem ALL wykonano 140 procedur allo-SCT i 4 autologiczne przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (Tabela 2). W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że przedstawione dane raportowane przez POLTRANSPLANT dotyczą całej populacji chorych na ALL, bez podziału na wiek pacjentów oraz nie precyzują, czy odnoszą się do transplantacji przeprowadzonych u osób z ALL z komórek B lub T. Podkreślenia wymaga fakt, że tylko około 20% wszystkich ALL diagnozowana jest u osób dorosłych, przy czym w około 75% przypadków ALL rozwija się z prekursorów limfocytów B. [4]

Tabela 2.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ALL, u których wykonano allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce w latach 2018–2022 (POLTRANSPLANT) [4]

Rok	Liczba pacjentów z ALL, u których wykonano autotransplantacje	Liczba pacjentów z ALL, u których wykonano allo-SCT			
	Ogółem	Od dawcy rodzinnego	Od dawcy niespokrewnionego	Od dawcy haploidentycznego	Liczba wykonanych allo-SCT ogółem ^a
2022	4	27	94	19	140
2021	3	39	95	15	149
2020	3	33	85	15	133
2019	5	39	84	12	135
2018	4	32	89	11	132

a) Obliczone jako suma liczby pacjentów, u których wykonano allo-SCT od dawcy rodzinnego, od dawcy niespokrewnionego oraz od dawcy haploidentycznego.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi [REDACTED]

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2023 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2023 roku (Tabela 4). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie.

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2023 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDACTED]
w tym wydatki na BREX®	[REDACTED]

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Preparat Tecartus® jest finansowany ze środków publicznych od 1 września 2023 roku w ramach programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” [6]. Finansowanie obejmuje leczenie dorosłych chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) (ICD-10: C85.7), u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, ang. *Bruton's tyrosine kinase*) i po ostatniej linii leczenia wystąpiła oporność na leczenie (zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji lub częściowej remisji) lub progresja choroby [6].

Ze względu na bardzo krótki czas od rozpoczęcia finansowania preparatu Tecartus® ze środków publicznych (1 września 2023 r.) przyjęto, że w chwili zakończenia analizy żaden pacjent nie otrzymał infuzji BREX (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów aktualnie leczonych z zastosowaniem BREX	0

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [7] preparat Tecartus® jest wskazany w leczeniu:

- nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor BTK,
- nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) wywodzącej się z prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych.

NAWROTOWY LUB OPORNY NA LECZENIE CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA

Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, u których możliwe jest zastosowanie preparatu Tecartus®, zostało przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet „Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)” [8]. Otrzymaną wielkość analizowanej populacji docelowej dla I roku przytoczonej analizy. zaprezentowano poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczebność populacji z MCL

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z MCL	■

a) liczebność populacji oszacowanej dla I roku analizy, tj. dla okresu 07.2023-06.2024 r.

NAWROTOWA LUB OPORNA NA LECZENIE OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA

W oszacowaniu liczby pacjentów nawrotową lub oporną na leczenia ALL wykorzystano odsetek pacjentów z pierwotną opornością, odsetek pacjentów z całkowitą remisją oraz odsetek pacjentów z nawrotem choroby. Odpowiednie odsetki zostały wyznaczone na podstawie tych samych danych i metodyki, jak w przypadku szacowania liczebności populacji docelowej (rozdz. 2.5).

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowanie liczby pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczebność populacji pacjentów z nawrotową lub oporną B-ALL \geq 26 lat

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów	Źródło
Liczba pacjentów z B-ALL \geq 26 lat	█	█	Rozdz. 2.5.1
Liczba pacjentów z chorobą oporną na leczenie (A)	█	█	Tabela 18
Liczba pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję	█	█	Tabela 24
Liczba pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu całkowitej remisji (B)	█	█	Tabela 30, Tabela 36
Liczba nowych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL \geq 26 lat (nowe zachorowania) (A+B)	█	█	-

a) odsetek wyznaczony jako suma odsetka pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała \leq 12 miesięcy (Tabela 30) oraz odsetka pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała $>$ 12 miesięcy (Tabela 36)

PODSUMOWANIE

Oszacowaną wielkość populacji wszystkich pacjentów (nowe zachorowania), u których produkt leczniczy Tecartus® może być stosowany, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8)

Tabela 8.
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL	█
Liczba pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	█
Razem	█

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie breksukabtagen autoleucel jest finansowany w Polsce w ramach B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” w grupie limitowej **1226.2 Breksukabtagen autoleucel** [6].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku [9] „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.”

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym założono, że breksukabtagen autoleucel w analizowanym wskazaniu również będzie refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1226.2 Breksukabtagen autoleucel. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy breksukabtagen autoleucel, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

1.4. Założenia analizy

Poniżej przedstawiono najważniejsze założenia niniejszej analizy. Szczegóły dotyczące przyjętych założeń oraz oszacowanych parametrów zostały zawarte w poszczególnych rozdziałach związanych z danym zagadnieniem.

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym równym 2 lata.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ + P). W analizie przyjęto, że obie perspektywy są tożsame.
- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie informacji uzyskanych w ramach konsultacji klinicznych oraz odnalezionych danych literaturowych.
- Schematy uwzględnione jako komparatory w niniejszej analizie przyjęto zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [4].
- Udziały opcji leczniczych w scenariuszu istniejącym przyjęto zgodnie z informacjami otrzymanymi na etapie konsultacji klinicznych.
- Rozpowszechnienie BREX w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z opinią Eksperta biorącego udział w konsultacjach [3].
- Koszt preparatu Tecartus® określono na podstawie informacji otrzymanych od Zamawiającego.
- Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego. Szczegółową metodykę szacowania wydatków przedstawiono w analizie ekonomicznej [1].

W poniższej tabeli (Tabela 9) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 9.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencja
Dane populacyjne	Liczba nowych pacjentów z ALL w wieku ≥ 26 lat	Seferyńska 2014	[10]
	Odsetek pacjentów z postacią B-komórkową	Seferyńska 2014	[10]
	Niedoszacowanie danych PALG prezentowanych Seferyńska 2014	Opinia eksperta	[3, 11]

	Parametr	Źródło	Referencja
	Odsetek pacjentów z chorobą pierwotnie oporną	Dane PALG w postaci abstraktów	[2]
	Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia	Dane PALG w postaci abstraktów	[2]
	Odsetek pacjentów z całkowitą remisją po pierwszej linii leczenia	Dane PALG w postaci abstraktów	[2]
	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy	Dane PALG w postaci abstraktów i prezentacji, Oriol 2010	[2, 11, 12]
	Odsetek pacjentów z remisją choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy	Dane PALG w postaci abstraktów i prezentacji, Oriol 2010	[2, 11, 12]
	Odsetek pacjentów leczonych w drugiej linii	Oriol 2010	[12]
	Odsetek pacjentów z całkowitą remisją po drugiej linii leczenia	Oriol 2010	[12]
	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby po drugiej linii leczenia	Oriol 2010	[12]
	Odsetek pacjentów z opornością na drugą linię leczenia	Oriol 2010	[12]
	Przeżycie pacjentów z pierwszym nawrotem choroby	Oriol 2010	[12]
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Opinia eksperta	[3]
	Scenariusz nowy	Opinia eksperta	[3]
Koszty	Koszty leku Tecartus®	Dane od Zamawiającego	-
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[1]
Pozostałe parametry	-	Analiza ekonomiczna	[1]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Tecartus® jako pacjentów w wieku 26 lat i powyżej z nawrotową lub oporną B-ALL.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2025 roku.
3. Na podstawie informacji uzyskanych na etapie konsultacji klinicznych oszacowano rozpowszechnienie leku Tecartus® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Określono schematy dawkowania oraz koszty jednostkowe ponoszone na leczenia pacjentów z populacji docelowej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Tecartus® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Tecartus® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [13], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Współpłacenie pacjenta (świadczeniobiorcy) za leki ujęte w analizie, dotyczy wyłącznie deksametazonu i hydroksymocznika (szczegóły w analizie ekonomicznej [1]). Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za leki finalne wyniki z obu perspektyw są zbliżone. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [14] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. W konsekwencji w niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Obliczenia z uwzględnieniem współpłacenia za leki przez pacjentów, analogicznie jak w analizie ekonomicznej [1], uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (wariant P, patrz Tabela 55).

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Tecartus® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2025 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [14] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [9], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [15] populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci w wieku 26 lat i starsi z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, u których spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków:

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o odnalezione dane literaturowe oraz informacje i materiały przekazane przez eksperta klinicznego w ramach konsultacji przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy. Oszacowana liczebność populacji docelowej (również poddana konsultacji) została zaakceptowana przez eksperta klinicznego [3].

Oszacowanie liczebności populacji docelowej rozpoczęto od wyznaczenia rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z B-ALL w wieku 26 lat i powyżej (rozdz. 2.5.1). Następnie populacja docelowa została podzielona na trzy wzajemnie wykluczające się subpopulacje:

- pacjenci z chorobą pierwotnie oporną (tylko pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia) (rozdz. 2.5.2),
- pacjenci z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (tylko pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia) (rozdz. 2.5.3),
- pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego (rozdz. 2.5.4).

Liczebność populacji docelowej wyznaczono jako sumę subpopulacji wyszczególnionych powyżej (rozdz. 2.5.5).

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z trzech abstraktów przygotowanych w związku z XXXI Zjazdem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, który odbył się w dniach 14–16 września 2023 r. We wspomnianych streszczeniach zamieszczono podsumowanie wyników badań przeprowadzonych przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) wśród pacjentów z ALL [2]. Wyniki zaprezentowano osobno dla trzech populacji:

- pacjentów w wieku > 55 lat leczonych wg protokołu PALG ALL7 – w abstrakcie wyszczególniono osobno wyniki dla populacji pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia (populacja Ph-) oraz populacji pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia (populacja Ph+),
- pacjentów w wieku < 55 lat bez obecności chromosomu Philadelphia leczonych wg protokołu PALG ALL7 oraz
- pacjentów w wieku < 55 lat z obecnością chromosomu Philadelphia leczonych wg protokołu PALG ALL7.

W przypadku braku danych polskich posiłowano się informacjami odnalezionymi w opublikowanej literaturze. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane dla pacjentów nowo zdiagnozowanych w danym roku bez kumulowania pacjentów z lat poprzednich. Jedynie w przypadku subpopulacji pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego w I roku horyzontu czasowego uwzględniono pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani w latach poprzednich. Podejście to zostało przyjęte ze względu na fakt, iż pacjenci z ALL z opornością na I linię leczenia lub z nawrotem choroby w przypadku pierwszej remisji trwającej ≤ 12 miesięcy z uwagi na konieczność natychmiastowego leczenia kolejną linię terapii otrzymają w przeciągu 12 miesięcy od postawienia diagnozy. Zatem tylko w przypadku populacji pacjentów z nawrotem choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego w I roku horyzontu czasowego analizy znajdują się pacjenci, którzy zostali zdiagnozowani w latach poprzednich. Założono, że w sytuacji refundacji BREX pacjenci ci otrzymają lek najszybciej, jak to możliwe, tj. w I roku horyzontu czasowego analizy. Wobec tego w kolejnym roku horyzontu czasowego analizy uwzględniono, podobnie jak w przypadku pozostałych subpopulacji, wyłącznie pacjentów nowo zdiagnozowanym w danym roku.

Metodykę oszacowania analizowanej populacji docelowej wraz z uzyskanymi wartościami opisano w kolejnych rozdziałach.

2.5.1. Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z B-ALL w wieku 26 lat i powyżej

Roczną liczbę nowych rozpoznań na B-ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat określono w oparciu o dane z polskiego rejestru Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) przedstawione w publikacji Seferyńska 2014 [10].

W celu oszacowanie liczebności populacji docelowej w pierwszym kroku ustalono roczną liczbę nowo diagnozowanych dorosłych pacjentów z ALL w Polsce (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba nowych zachorowań na ALL wśród dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 – na podstawie publikacji Seferyńska 2014

Parametr	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Średnia
Liczba nowych zachorowań na ALL wśród dorosłych w Polsce	130	110	113	104	106	101	75	105

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w celu określenia populacji docelowej konieczne było określenie liczby pacjentów w wieku ≥ 26 lat spośród wszystkich dorosłych pacjentów z ALL. W poniższej tabeli przedstawiono średnie wartości z lat 2004–2010 dotyczące zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne według grup wiekowych prezentowane w publikacji Seferyńska 2014 (Tabela 11).

Tabela 11.
Rozkład dorosłych pacjentów z ALL w Polsce ze względu na wiek - dane z publikacji Seferyńska 2014

Parametr	Wiek [lata]					
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	> 70 r.ż.
Liczba nowych zachorowań z ALL	29,0	15,0	12,5	20,0	16,0	12,0

Na potrzeby obliczeń przyjęto, że pacjenci w wieku 26–29 lat stanowią 4/12 grupy pacjentów w wieku 18–29 lat. Średnią liczbę nowych zachorowań na ALL wśród pacjentów w wieku 26 lat i powyżej w Polsce wyznaczoną na podstawie dostępnych danych zaprezentowano poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Roczna liczba nowych zachorowań na ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat w Polsce – na podstawie publikacji Seferyńska 2014

Wiek	Wartość
26–29	9,7
30-39	15,0
40-49	12,5
50-59	20,0
60-69	16,0
≥ 70 r.ż.	12,0

Wiek	Wartość
Razem	85,2

Oszacowana powyżej liczebność populacji pacjentów z ALL w wieku 26 lat i powyżej została uwzględniona w scenariuszu podstawowym analizy. W ramach analiz wrażliwości przetestowano wartości wahające się o $\pm 10\%$ od wartości wykorzystanej w scenariuszu podstawowym. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 13).

Tabela 13.
Roczna liczba nowych zachorowań na ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat w Polsce – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	85
Analiza wrażliwości I (wariant A1)	77
Analiza wrażliwości II (wariant A2)	94

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji Seferyńska 2014 pacjenci z B-ALL stanowili w latach 2004–2010 średnio 76% (68%–83%) spośród dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ALL. Wartość ta jest spójna z pozostałymi odnalezionymi danymi:

- zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej dla blinatumomabu (Zlecenie nr 191/2016 [16]) białaczki limfoblastyczne B-komórkowe wśród ostrych białaczek limfoblastycznych stanowią do 75%,
- zgodnie z danymi ze szwedzkiego rejestru pacjentów z ALL wśród pacjentów, u których w latach 1997–2015 postawiono diagnozę ALL, 68% (635 z 933 osób) stanowili pacjenci z postacią B-komórkową [17].

Mając na uwadze powyższe w analizie podstawowej uwzględniono wartość średnią, natomiast w analizach wrażliwości przetestowano wartości minimalną oraz maksymalną prezentowane w publikacji Seferyńska 2014 [10]. Scenariusze uwzględnione w niniejszej analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Odsetek pacjentów z postacią B-komórkową wśród pacjentów z ALL

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	76%
Analiza wrażliwości I (wariant B1)	68%
Analiza wrażliwości II (wariant B2)	83%

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

Oszacowaną liczebność populacji pacjentów z B-ALL w wieku ≥ 26 lat na podstawie opisanych danych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 16). W tabeli zamieszczono wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej. Liczebności populacji uwzględnione w ramach poszczególnych analiz wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 16.
Roczna liczba nowych zachorowań na B-ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat z B-ALL – analiza podstawowa

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów	Źródło
Liczba pacjentów z ALL ≥ 26 lat	-	85	Seferyńska 2014 [10]
Liczba pacjentów z B-ALL	76%	65	Seferyńska 2014 [10]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.2. Liczba pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (populacja Ph-)

W oszacowaniu liczby pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (populacja Ph-) wykorzystano odsetek pacjentów z pierwotną opornością oraz odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia.

ODSETEK PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ OPORNOŚCIĄ

Odsetek pacjentów z pierwotną opornością wśród pacjentów z ALL określono na podstawie danych PALG dostępnych w postaci abstraktów [2] (Tabela 17).

Tabela 17.
Odsetek pacjentów z pierwotną opornością na leczenie w I linii wśród pacjentów z ALL – dane PALG

Populacja	N	Odsetek
<55 lat, Ph-	203	3,0%
<55 lat, Ph+	48	0,0%
>55 lat, Ph-	56	11,0%
>55 lat, Ph+	42	5,0%
Średnia ważona (populacja Ph+/-)		4,1%
Średnia ważona (populacja Ph-)		4,7%

Najwyższy odsetek pacjentów z chorobą pierwotnie oporną na leczenie odnotowano w grupie pacjentów > 55 lat bez obecności chromosomu Philadelphia (11,0%) , natomiast najniższy w populacji

pacjentów < 55 lat z obecnością chromosomu Philadelphia (0,0%). Różnice pomiędzy wartością średnią wyznaczoną w oparciu o dane dla wszystkich pacjentów, a wartością średnią wyznaczoną o dane dla pacjentów z populacji Ph- są niewielkie (4,1% vs 4,7%). Ze względu na większą liczbę pacjentów w analizie podstawowej uwzględniono odsetek wyznaczony jako średnią ważoną liczbą pacjentów na podstawie danych dla wszystkich pacjentów, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości skrajne otrzymane dla poszczególnych populacji, tj. 0,0% oraz 11,0% (Tabela 18).

Tabela 18.
Odsetek pacjentów z pierwotną opornością na leczenie – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	4,1%
Analiza wrażliwości I (wariant C1)	11,0%
Analiza wrażliwości II (wariant C2)	0,0%

ODSETEK PACJENTÓW BEZ OBECNOŚCI CHROMOSOMU PHILADELPHIA

Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL wyznaczony na podstawie danych PALG [2] wyniósł 74,2% i został uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy (Tabela 19).

Tabela 19.
Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL wyznaczony na podstawie danych z badań PALG – analiza podstawowa

Populacja	<55 lat, Ph-	<55 lat, Ph+	> 55 lat	Razem	Odsetek
Wszyscy pacjenci, w tym:	203	48	98	349	-
Ph-	203	0	56	259	74,2%

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość wyznaczoną tylko dla pacjentów, u których odnotowano pierwotną oporność na zastosowane leczenie (Tabela 20).

Tabela 20.
Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL i pierwotną opornością na leczenie wyznaczony na podstawie danych z badań PALG – analiza wrażliwości

Populacja	<55 lat, Ph-	<55 lat, Ph+	> 55 lat	Razem	Odsetek
Wszyscy pacjenci z opornością, w tym:	6 ^a	0	8	14	-
Ph-	6	0	6	12	85,8%

a) liczba pacjentów wyznaczona na podstawie liczby wszystkich pacjentów w badaniu (203) oraz informacji o odsetku pacjentów z opornością na leczenie (3%)

W tabeli poniżej zestawiono wartości odnośnie odsetka pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 21).

Tabela 21.
Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	74,2%
Analiza wrażliwości I (wariant D1)	85,8%

LICZBA PACJENTÓW Z CHOROBA PIERWOTNIE OPORNĄ (POPULACJA PH-)

Oszacowaną na podstawie opisanych powyżej danych liczebność populacji pacjentów w wieku ≥ 26 lat z pierwotnie oporną B-ALL bez obecności chromosomu Ph przedstawiono poniżej (Tabela 22). W tabeli zamieszczono wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej. Liczebności populacji uwzględnione w ramach poszczególnych analiz wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 22.
Liczba pacjentów w wieku ≥ 26 lat z pierwotnie oporną B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia – analiza podstawowa

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów	Źródło
Liczba pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat	-	84	Rozdz. 2.5.1
Liczba pacjentów z pierwotną opornością	4,1%	3	Dane PALG [2]
Liczba pacjentów bez obecności chromosomu Ph	74,2%	3	Dane PALG [2]
Liczba pacjentów ≥ 26 lat z pierwotnie oporną B-ALL (populacja Ph-) (nowe zachorowania)	-	3	-

2.5.3. Liczba pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (populacja Ph-)

W oszacowaniu liczby pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy, wykorzystano odsetek pacjentów z całkowitą remisją, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy oraz odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia.

ODSETEK PACJENTÓW Z CAŁKOWITĄ REMISJĄ PO PIERWSZEJ LINII LECZENIA

Odsetek pacjentów, u których w wyniku zastosowanego leczenia ALL uzyskano całkowitą remisję choroby określono na podstawie danych PALG [2] (Tabela 23).

Tabela 23.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby – dane PALG

Populacja	N	Odsetek
<55 lat, Ph-	203	95,0%

Populacja	N	Odsetek
<55 lat, Ph+	48	100,0%
>55 lat, Ph-	56	80,0%
>55 lat, Ph+	42	93,0%
Średnia ważona (populacja Ph+/-)		93,0%
Średnia ważona (populacja Ph-)		91,8%

Najwyższy odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję odnotowano w grupie pacjentów < 55 lat z obecnością chromosomu Philadelphia (100,0%), natomiast najniższy w populacji pacjentów > 55 lat bez obecności chromosomu Philadelphia (80,0%). Różnice pomiędzy wartością średnią wyznaczoną w oparciu o dane dla wszystkich pacjentów, a wartością średnią wyznaczoną o dane dla pacjentów z populacji Ph- są niewielkie (93,0% vs 91,8%). Ze względu na większą liczbę pacjentów w analizie podstawowej uwzględniono odsetek wyznaczony jako średnią ważoną liczbą pacjentów na podstawie danych dla wszystkich pacjentów, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości skrajne otrzymane dla poszczególnych populacji, tj. 80,0% oraz 100,0% (Tabela 24).

Tabela 24.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	93,0%
Analiza wrażliwości I (wariant E1)	80,0%
Analiza wrażliwości II (wariant E2)	100,0%

ODSETEK PACJENTÓW Z NAWROTEM CHOROBY W PRZYPADKU, GDY REMISJA TRWAŁA ≤ 12 MIESIĘCY

Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy wyznaczono kompilując dane PALG zamieszczone w abstraktach [2], dane z badania Oriol 2010 [12] (badanie uwzględniające dane dla 589 pacjentów z ALL leczonych w I linii terapii) oraz dane PALG zamieszczone w prezentacji „Epidemiologia i standardy postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych w Polsce. Miejsce CAR-T w leczeniu B-ALL” [11].

W pierwszym kroku na podstawie danych PALG dostępnych w ramach otrzymanych abstraktów [2] oszacowano odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od wznowy choroby po dwóch latach (ze względu na brak odpowiednich informacji w otrzymanych dokumentach na potrzeby obliczeń założono, że przeżycie liczone jest od chwili uzyskania remisji). Obliczenia przeprowadzono (analogicznie jak w przypadku odsetka pacjentów z chorobą oporną (rozdz. 2.5.2) oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano całkowitą remisję) w oparciu o dane dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniach PALG (Tabela 25).

Tabela 25.
Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od wznowy choroby po dwóch latach

Populacja	N	Odsetek
<55 lat, Ph-	203	53,0%
<55 lat, Ph+	48	61,0%
>55 lat, Ph-	56	38,0%
>55 lat, Ph+	42	71,0%
Średnia ważona (populacja Ph+/-)		53,9%

Następie na podstawie powyższej wartości wyznaczono odsetek pacjentów, u których w ciągu dwóch lat od uzyskania remisji nastąpił nawrót choroby (Tabela 26).

Tabela 26.
Odsetek pacjentów, u których w ciągu dwóch lat od uzyskania remisji nastąpił nawrót choroby

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby	46,1% (=100,0%-53,9%)

Od odsetka pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji odjęto odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby (Tabela 27), który został wyznaczony jako średni odsetek pacjentów, u których odnotowano zgon niezwiązany z nawrotem choroby (dane PALG dostępne w formie prezentacji [11]) ważony rozkładem pacjentów, u których wykonano lub nie allo-SCT (dane PALG dostępne w formie abstraktów dla pacjentów > 55 lat [2]) (Tabela 28).

Tabela 27.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji z wyłączeniem pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby (A)	46,1%
Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby (B)	■
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby, z wyłączeniem pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby (A-B)	■

Tabela 28.
Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby

Parametr	Udział	Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby
Pacjenci, u których wykonano allo-SCT	■	■
Pacjenci, u których nie wykonano allo-SCT	■	■
Średnia ważona		■

Omawianą subpopulację stanowią pacjenci z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy. W związku z tym na podstawie danych z badania Oriol 2010 [12], jaki udział wśród pacjentów z pierwszą całkowitą remisją trwającą do dwóch lat stanowili pacjenci z remisją utrzymującą się do roku (Tabela 29).

Tabela 29.
Udział pacjentów z remisją utrzymującą się do roku wśród pacjentów z remisją trwającą do dwóch lat

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z remisją utrzymującą się do roku	138
Liczba pacjentów z remisją utrzymującą się do dwóch lat	199
Udział pacjentów z remisją utrzymującą się do roku wśród pacjentów z remisją trwającą do dwóch lat	69,3%

Finalnie na podstawie wyznaczonego odsetka pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby (z wyłączeniem pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby) oraz udziału pacjentów z remisją utrzymującą się do roku wśród pacjentów z remisją trwającą do dwóch lat wyznaczono odsetek pacjentów z nawrotem choroby, w przypadku gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (Tabela 30).

Tabela 30.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby, z wyłączeniem pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby	████
Udział pacjentów z remisją utrzymującą się do roku wśród pacjentów z remisją trwającą do dwóch lat	████
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy	████

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości wahające się o ± 10 punktów procentowych od wartości uwzględnionej w scenariuszu podstawowym. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 31).

Tabela 31.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	████
Analiza wrażliwości I (wariant F1)	████
Analiza wrażliwości II (wariant F2)	████

ODSETEK PACJENTÓW BEZ OBECNOŚCI CHROMOSOMU PHILADELPHIA

Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL wyznaczono jak przy oszacowaniu liczebności populacji pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (patrz rozdz. 2.5.2, Tabela 21) i wyniósł on dla scenariusza podstawowego 74,2%.

LICZBA PACJENTÓW Z PIERWSZYM NAWROTEM CHOROBY, W PRZYPADKU GDY REMISJA TRWAŁA ≤ 12 MIESIĘCY (POPULACJA PH-)

Oszacowaną na podstawie powyższych danych liczebność populacji pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia) zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 32). W tabeli zamieszczono wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej. Liczebności populacji uwzględnione w ramach poszczególnych analiz wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 32.
Liczba pacjentów w wieku ≥26 lat z pierwszym nawrotem B-ALL Ph- w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy – analiza podstawowa

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów	Źródło
Liczba pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat	-	■	Rozdz. 2.5.1
Liczba pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję	93,0%	■	Dane PALG [2]
Liczba pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy	■	■	Dane PALG [2, 11], Oriol 2010 [12]
Liczba pacjentów bez obecności chromosomu Ph	74,2%	■	Dane PALG [2]
Liczba nowych pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (populacja Ph-) (nowe zachorowania)	-	■	-

2.5.4. Liczba pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego

W oszacowaniu liczby pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego wykorzystano odsetek pacjentów z całkowitą remisją, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, gdy remisja trwała > 12 miesięcy, odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii, odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby po drugiej linii leczenia, odsetek pacjentów z nawrotem choroby po drugiej linii leczenia, odsetek pacjentów z opornością na drugą linię leczenia oraz odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia.

ODSETEK PACJENTÓW Z CAŁKOWITĄ REMISJĄ PO PIERWSZEJ LINII LECZENIA

Odsetek pacjentów, u których w wyniku zastosowanego leczenia w ramach I linii terapii ALL uzyskano całkowitą remisję choroby wyznaczono jak przy oszacowaniu liczebności populacji pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 mies. (patrz rozdz. 2.5.3, Tabela 24).

ODSETEK PACJENTÓW Z NAWROTEM CHOROBY W PRZYPADKU, GDY REMISJA TRWAŁA > 12 MIESIĘCY

Na potrzeby oszacowania niniejszej populacji niezbędne było określenie odsetka pacjentów z nawrotem choroby po I linii leczenia. Mając na uwadze, że subpopulacja opisana w rozdziale powyżej (rozd. 2.5.3) uwzględnia pacjentów, u których nawrót nastąpił po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy, aby nie duplikować pacjentów, w ramach oszacowania niniejszej subpopulacji uwzględniono odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy. Biorąc pod uwagę dostępność danych, został on wyznaczony jako suma odsetka pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała od roku do dwóch lat oraz odsetka pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała powyżej dwóch lat. Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała od roku do dwóch lat wyznaczono na podstawie wartości wyznaczonych na potrzeby subpopulacji opisanej w rozdziale powyżej (rozd. 2.5.3, Tabela 30) jako różnicę między odsetkiem pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby (z wyłączeniem pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby) oraz odsetkiem pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (Tabela 33).

Tabela 33.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała od roku do dwóch lat

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby, z wyłączeniem pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby	■
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy	■
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała od roku do dwóch lat	■

Następnie odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja utrzymywała się powyżej dwóch lat, wyznaczono jako różnicę między odsetkiem pacjentów żyjących po dwóch latach (w oparciu o dane PALG [2], Tabela 34) oraz odsetkiem pacjentów z nawrotem choroby w ciągu dwóch lat od remisji (odsetek wyznaczony na potrzeby wcześniejszej subpopulacji, patrz Tabela 26). W obliczeniach przyjęto, że u wszystkich pacjentów żyjących po dwóch latach (u których wcześniej nie nastąpił nawrót choroby) dojdzie do nawrotu ALL. Otrzymany odsetek zaprezentowano poniżej (Tabela 35).

Tabela 34.
Odsetek pacjentów żyjących po dwóch latach – dane PALG

Populacja	N	Odsetek
<55 lat, Ph-	203	61,0%
<55 lat, Ph+	48	61,0%
>55 lat, Ph-	56	42,0%
>55 lat, Ph+	42	72,0%
Średnia ważona (populacja Ph+/-)		59,3%

Tabela 35.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała powyżej dwóch lat

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów żyjących po dwóch latach	59,3%
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji choroby	46,1%
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała powyżej dwóch lat	13,1%

Oszacowany na podstawie powyższych danych odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy zaprezentowano poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała od roku do dwóch lat	████
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała powyżej dwóch lat	████
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy	████

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości wahające się o ± 10 punktów procentowych od wartości uwzględnionej w scenariuszu podstawowym. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 37).

Tabela 37.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	████
Analiza wrażliwości I (wariant G1)	████
Analiza wrażliwości II (wariant G2)	████

ODSETEK PACJENTÓW LECZONYCH W DRUGIEJ LINII

Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie choroby zastosowano kolejne aktywne leczenie w związku z ALL, wyznaczono na podstawie danych z publikacji Oriol 2010 [12] (Tabela 38).

Tabela 38.
Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie zastosowano kolejną linię leczenia – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów, którzy po nawrocie ALL otrzymali drugą linię leczenia	248
Liczba pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby	263
Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie ALL zastosowano drugą linię leczenia	94,3%

W analizie wrażliwości przetestowano wariant zakładający, że wszyscy pacjenci, u których nastąpił nawrót choroby, będą leczeni w kolejnej linii terapii. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 39).

Tabela 39.
Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie zastosowano kolejną linię leczenia – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	94,3%
Analiza wrażliwości I (wariant H1)	100,00%

ODSETEK PACJENTÓW Z CAŁKOWITĄ REMISJĄ PO DRUGIEJ LINII LECZENIA

Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii terapii wyznaczono na podstawie danych z publikacji Oriol 2010 [12] (Tabela 40).

Tabela 40.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów, u których uzyskano remisję choroby po drugiej linii leczenia	112
Liczba pacjentów, którzy po nawrocie ALL otrzymali drugą linię leczenia	248
Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia	45,2%

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości wahające się o ± 10 punktów procentowych od wartości uwzględnionej w scenariuszu podstawowym. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 41).

Tabela 41.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	45,2%
Analiza wrażliwości I (wariant I1)	35,2%
Analiza wrażliwości II (wariant I2)	55,2%

ODSETEK PACJENTÓW Z NAWROTEM CHOROBY PO DRUGIEJ LINII LECZENIA

Odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji wyznaczono na podstawie danych z publikacji Oriol 2010 [12] (Tabela 42).

Tabela 42.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z nawrotem choroby	58
Liczba pacjentów, u których uzyskano remisję choroby po drugiej linii leczenia	112
Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie ALL zastosowano drugą linię leczenia	51,8%

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości wahające się o ± 10 punktów procentowych od wartości uwzględnionej w scenariuszu podstawowym. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 43).

Tabela 43.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	51,8%
Analiza wrażliwości I (wariant J1)	41,8%
Analiza wrażliwości II (wariant J2)	61,8%

ODSETEK PACJENTÓW Z OPORNOŚCIĄ NA DRUGĄ LINIĘ LECZENIA

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów z opornością na drugą linię leczenia ALL przyjęto, że oporność na terapię dotyczy wszystkich pacjentów, którzy nie uzyskali remisji w związku z zastosowanym leczeniem (Tabela 44).

Tabela 44.
Odsetek pacjentów z opornością na drugą linię leczenia

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z opornością na drugą linię leczenia	54,8% (=100%-45,2%)

ODSETEK PACJENTÓW BEZ OBECNOŚCI CHROMOSOMU PHILADELPHIA

Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL wyznaczono jak przy oszacowaniu liczebności populacji pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (patrz rozdz. 2.5.2, Tabela 19) i wyniósł on 74,2%.

LICZBA PACJENTÓW Z CHOROBAŁ NAWROTOWĄ LUB OPORNĄ NA LECZENIE PO DWÓCH LUB WIĘCEJ LINIACH LECZENIA SYSTEMOWEGO

Oszacowaną na podstawie wartości opisanych wyżej populację pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 45). W tabeli zamieszczono wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej. Liczebności populacji uwzględnione w ramach poszczególnych analiz wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 45.

Liczba nowych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego – analiza podstawowa

Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Źródło
Liczba pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat		■	Rozdz. 2.5.1
Liczba pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję	93,0%	■	Dane PALG [2]
Liczba nowych pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy	■	■	Dane PALG [2, 11], Oriol 2010 [12]
Liczba pacjentów leczonych w kolejnej linii	94,3%	■	Oriol 2010 [12]
Liczba pacjentów, u których w drugiej linii leczenia uzyskano remisję	45,2%	■	Oriol 2010 [12]
Liczba pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po terapii w drugiej linii leczenia (A)	51,8%	■	Oriol 2010 [12]
Liczba pacjentów z opornością na drugą linię leczenia (B)	54,8%	■	Oriol 2010 [12]
Liczba nowych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego (nowe zachorowania) (A+B) – II rok horyzontu czasowego analizy	-	■	-

a) wszyscy pacjenci (pacjenci z populacji Ph- | pacjenci z populacji Ph+)

Jak wcześniej wspomniano, oszacowania dla wyszczególnionej subpopulacji przeprowadzono w dwóch wariantach:

- dla I roku horyzontu czasowego analizy oszacowano skumulowaną liczbę pacjentów uwzględniającą pacjentów zdiagnozowanych w latach poprzednich i nadal żyjących w danym roku,
- dla II roku horyzontu czasowego analizy uwzględniono wyłącznie pacjentów zdiagnozowanych w tym roku – założono, że wszyscy pacjenci zdiagnozowani w latach poprzednich w sytuacji refundacji preparatu Tecartus® w analizowanym wskazaniu otrzymają to leczenie, jak tylko będzie to możliwe, a więc w I roku horyzontu analizy.

Liczebność omawianej populacji w II roku horyzontu czasowego analizy zaprezentowano Tabela 45. Liczebność tej populacji dla I roku analizy wyznaczono z uwzględnieniem przeżycia pacjentów z pierwszym nawrotem choroby prezentowanym w publikacji Oriol 2010 [12] (dane sczytane z wykresu). W obliczeniach wykorzystano wartości odnośnie przeżycia pacjentów, u których remisja trwała powyżej roku, uwzględniające korektę połowy cyklu. Przeżycie pacjentów z nawrotem choroby wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w poniżej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów, u których po uzyskaniu remisji doszło do nawrotu choroby

Czas od uzyskania remisji	Liczba pacjentów	Czas od nawrotu [lata]					
		0	1	2	3	4	5
1–2 lat	61	100,0%	28,6%	18,2%	14,8%	14,8%	14,8%
> 2 lat	49	100,0%	46,7%	38,2%	30,1%	30,1%	30,1%
Średnia ważona	-	100,0%	36,6%	27,1%	21,6%	21,6%	21,6%
Średnia ważona z uwzględnieniem korekty połowy cyklu	-	-	68,3%	31,9%	24,4%	21,6%	21,6%

Oszacowaną na podstawie wartości opisanych wyżej populację pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego z uwzględnieniem przeżycia z badania Oriol 2010 zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 47). W tabeli zamieszczono wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej. Liczebności populacji uwzględnione w ramach poszczególnych analiz wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 47.
Liczba nowych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego z uwzględnieniem przeżycia z badania Oriol 2010 – analiza podstawowa

Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba	Źródło
Liczba pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat		84	Rozdz. 2.5.1
Liczba pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję			Dane PALG [2]
Liczba pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy			Dane PALG [2, 11], Oriol 2010 [12]
Skumulowana liczba pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy	-		
Skumulowana liczba pacjentów leczonych w kolejnej linii	94,3%		Oriol 2010 [12]
Skumulowana liczba pacjentów, u których w drugiej linii leczenia uzyskano remisję	45,2%		Oriol 2010 [12]
Skumulowana liczba pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po terapii w drugiej linii leczenia (A)	51,8%		Oriol 2010 [12]
Skumulowana liczba pacjentów z opornością na drugą linię leczenia (B)	54,8%		Oriol 2010 [12]
Liczba pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego (A+B) – I rok horyzontu czasowego analizy	-		-

a) wszyscy pacjenci (pacjenci z populacji Ph- | pacjenci z populacji Ph+)

2.5.5. Podsumowanie

Liczebność populacji docelowej, będąca sumą populacji wyszczególnionych powyżej, wynosi odpowiednio [REDACTED] pacjentów w I oraz II roku horyzontu czasowego analizy. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w scenariuszu podstawowym oraz w wariacie minimalnym oraz maksymalnym przy uwzględnieniu przyjętych założeń zaprezentowano poniżej (Tabela 48, Tabela 49, Tabela 50). Liczebności populacji uwzględnione w ramach pozostałych rozważanych wariantów analizy wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 48.
Liczebność populacji docelowej przy uwzględnianiu przyjętych założeń analizy – analiza podstawowa

Populacja	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów ≥ 26 lat z oporną B-ALL (populacja Ph-)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba nowych pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (populacja Ph-)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]

a) wszyscy pacjenci (pacjenci z populacji Ph- | pacjenci z populacji Ph+)

Tabela 49.
Liczebność populacji docelowej przy uwzględnianiu przyjętych założeń analizy – wariant minimalny (wariant G1)

Populacja	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów ≥ 26 lat z oporną B-ALL (populacja Ph-)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba nowych pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (populacja Ph-)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]

a) wszyscy pacjenci (pacjenci z populacji Ph- | pacjenci z populacji Ph+)

Tabela 50.
Liczebność populacji docelowej przy uwzględnianiu przyjętych założeń analizy – wariant maksymalny (wariant G2)

Populacja	I rok	II rok
Liczba nowych pacjentów ≥ 26 lat z oporną B-ALL (populacja Ph-)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba nowych pacjentów z B-ALL ≥ 26 lat z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (populacja Ph-)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]

a) wszyscy pacjenci (pacjenci z populacji Ph- | pacjenci z populacji Ph+)

2.6. Rozpowszechnienie

2.6.1. Scenariusz istniejący

Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [4] komparatorami w niniejszej analizie są:

- inotuzumab ozogamycyny (INO),
- blinatumomabu (BLINA),
- ponatynib (PONA) oraz
- chemioterapia standardowa (ST, ang. *standard therapy*).

INO, BLINA oraz PONA są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”. Wszystkie z wymienionych opcji terapeutycznych dostępne są w populacji pacjentów dorosłych (≥ 18 lat), przy czym BLINA refundowany jest również wśród dzieci oraz we wskazaniu *Minimalna choroba resztkowa (MRD)*. Dostępne dane NFZ (dane prezentowane w serwisie IKARpro [5]) odnośnie liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w ramach programu lekowego B.65 nie wyszczególniają liczby pacjentów ze względu na wiek pacjenta czy wskazanie do leczenia. Pozostałe substancje (INO oraz PONA) dostępne są w populacji osób dorosłych (≥ 18 lat), natomiast populacja docelowa rozważana w ramach niniejszej analizy uwzględnia pacjentów w wieku 26 lat i starszych. W przypadku ST nie ma jednego konkretnego schematu stosowanego wśród pacjentów z ALL (rozważania odnośnie schematów stosowanych w ramach ST zamieszczono w analizie ekonomicznej [1]), a substancje czynne stosowane w leczeniu ALL wykorzystuje się również w innych wskazaniach terapeutycznych. Podobnie jak w przypadku danych dla programów lekowych, dane NFZ nie obejmują zużycia substancji z podziałem na poszczególne wskazania [5], w szczególności nie wskazują liczb pacjentów leczonych daną substancją czynną. Mając na uwadze powyższe, ze względu na znaczne ograniczenia dostępnych danych, odstąpiono od wykorzystania w analizie danych NFZ, a udziały opcji terapeutycznych (zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym) określono na podstawie informacji uzyskanych w ramach przeprowadzonych konsultacji klinicznych [3]. Szczegóły odnośnie informacji przekazanych przez Eksperta są dostępne w dołączonym do niniejszej analizy dokumencie z podsumowaniem przeprowadzonych konsultacji [3]. Podsumowanie udziałów uwzględnionych w scenariuszu istniejącym niniejszej analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Udziały schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej – scenariusz istniejący

Terapia	Populacja	
	Ph- ^a	Ph+
BREX	████	████
BLINA	████	████
PONA	████	████

Tabela 53.
 Udziały schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej – scenariusz nowy, warianty analizy

Terapia	I rok ^a		II rok	
	Ph-	Ph+	Ph-	Ph+
Analiza podstawowa				
BREX	████	████	████	████
BLINA	████	████	████	████
PONA	████	████	████	████
INO	████	████	████	████
ST	████	████	████	████
Razem	████	████	████	████
Analiza wrażliwości I (wariant K1)				
BREX	████	████	████	████
BLINA	████	████	████	████
PONA	████	████	████	████
INO	████	████	████	████
ST	████	████	████	████
Razem	████	████	████	████
Analiza wrażliwości II (wariant K2)				
BREX	████	████	████	████
BLINA	████	████	████	████
PONA	████	████	████	████
INO	████	████	████	████
ST	████	████	████	████
Razem	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

2.7. Koszty

2.7.1. Koszt preparatu Tecartus®

████████████████████ Cena ta obejmuje koszt wszelkich działań wykonanych od momentu przekazania limfocytów T pobranych od pacjenta w wyniku leukaferazy do momentu dostarczenia

limfocytów CAR-T anty-CD19 do podania pacjentowi (w tym zamrożenie pobranych limfocytów T, ich genetyczną modyfikację i namnażanie żywotnych limfocytów CAR-T anty CD19, a także transport limfocytów T i limfocytów CAR-T anty CD19).

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

Tabela 54.
Cena preparatu Tecartus®

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

a) Cena hurtowa - cena zbytu netto + marża hurtowa
b) Cena hurtowa brutto - cena hurtowa + VAT

2.7.2. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [1]. W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystane w przeprowadzonych obliczeniach (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszty uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt
Koszty jednostkowe substancji czynnych dostępnych w programie lekowym	INO 30 839,50 zł/mg
	BLINA 262,89 zł/μg
	PONA 14,02 zł/mg
Koszty podania leków dostępnych w programie lekowym	INO – koszt na 3 tygodnie Analiza podstawowa: 532,15 zł, Analiza wrażliwości (wariant L1): 2 394,66 zł
	BLINA – koszt na 6 tygodni Analiza podstawowa: 33 525,27 zł / 33 525,27 zł ^a Analiza wrażliwości (wariant M): 7 893,52 zł / 2 660,74 zł ^a
	PONA – koszt na 1 tydzień Analiza podstawowa: 0,00 zł Analiza wrażliwości (wariant N1): 40,79 zł

Kategoria	Koszt	
Koszty monitorowania w programie lekowym – leczenie INO, BLINA oraz PONA	15 082,75zł	
Koszt kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym z zastosowaniem BREX	554,32 zł	
Koszt pobrania limfocytów T przed infuzją BREX	7 667,13 zł	
Koszt terapii pomostowej przed infuzją BREX	Analiza podstawowa: 2 853,28 zł / 2 863,98 zł ^b Analiza wrażliwości (wariant O): 140 448,57 zł	
Koszt terapii kondycjonującej przed infuzją BREX – koszty leków	659,02 zł	
Koszt terapii kondycjonującej przed infuzją BREX – koszty podania	3 374,97 zł	
Koszt podania BREX	53 708,50 zł	
Koszt monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym – leczenie BREX	11 165,12 zł	
Całkowity koszt leczenia z zastosowaniem ST	Analiza podstawowa: 89 834,66 zł Analiza wrażliwości I (wariant R1): 4 308,95 zł Analiza wrażliwości II (wariant R2): 10 290,98 zł	
Koszt leczenia zespołu uwalniania cytokin	7 753,37 zł	
Koszt monitorowania pacjenta w stanie EFS (po zakończeniu aktywnego leczenia)	BREX	286,37 zł / 33,30 zł / 20,90 zł / 1,41 zł ^c
	INO, BLINA, PONA, ST	130,21 zł / 15,21 zł / 7,61 zł / 1,41 zł ^c
Koszty monitorowania pacjenta w stanie PD	126,88 zł	
Koszt allo-SCT	BREX	98 569,20 zł
	INO	213 996,60 zł
	ST	101 690,89 zł
	BLINA	108 007,20 zł
	PONA	207 919,41 zł
Koszty leczenia po progresji (kolejna linia aktywnego leczenia)	BREX	Analiza podstawowa: 60 876,37 zł Analiza wrażliwości (wariant S1): 95 643,84 zł
	INO	Analiza podstawowa: 50 421,00 zł Analiza wrażliwości (wariant S1): 50 421,00 zł
	ST	Analiza podstawowa: 60 876,37 zł Analiza wrażliwości (wariant S1): 95 643,84 zł
	BLINA	Analiza podstawowa: 44 249,57 zł Analiza wrażliwości (wariant S1): 88 086,81 zł
	PONA	Analiza podstawowa: 77 185,54 zł Analiza wrażliwości (wariant S1): 77 185,54 zł
Koszty opieki paliatywnej	12 318,72 zł	

EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. *event free survival*), PD – progresja choroby (ang. *progression disease*)

a) 1 cykl / kolejne cykle

b) perspektywa NFZ / NFZ + pacjent

c) 0–12 mies. / 13–24 mies. / 25–60 mies. / >60 mies. od rozpoczęcia leczenia

2.8. Pozostałe informacje

Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, pozostałe wykorzystane w oszacowaniach dane oraz szczegółową metodykę szacowania wydatków przedstawiono w analizie ekonomicznej [1].

Modelowanie efektów zdrowotnych wykorzystywanych w ramieniu BREX przeprowadzono na danych z badania ZUMA-3 bez dostosowania w populacji pacjentów niezależnie od obecności chromosomu Philadelphia. Założenia odnośnie skuteczności terapii BREX uwzględnione w niniejszej analizie zostały opisane w analizie ekonomicznej w rozdziale 3.2.4.1.1 [1].

W niniejszej analizie wpływu na budżet naliczane są roczne koszty terapii (nie uwzględniono systematycznego włączania pacjentów w ciągu roku). Czas leczenia z zastosowaniem poszczególnych opcji terapeutycznych jest względnie krótki (BREX – jednorazowa infuzja, INO – maksymalnie 161 dni leczenia, BLINA – maksymalnie dwa cykle leczenia, PONA – maksymalnie 3 miesiące terapii oraz koszt ST naliczany jednorazowo w pierwszym cyklu, por. analiza ekonomiczna [1]), zatem założenie to nie wpływa znacząco na wyniki, a jedynie powoduje przesunięcie kosztów w czasie.

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej czas leczenia z zastosowaniem BLINA określono w oparciu o dane z badania TOWER [1]. Tymczasem w ramach obowiązującego programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” [6] pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) w przypadku konieczności oczekiwania na allo-SCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie BLINA, o ile uzyskano odpowiedź na leczenie w pierwszym cyklu [18]. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia BLINA. W tabeli poniżej zaprezentowano odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach terapii uwzględniony w niniejszej analizie – dane z analizy ekonomicznej dla scenariusza TT-B2 (Tabela 56).

Tabela 56.
Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach terapii BLINA – wartości uwzględnione w niniejszej analizie

Cykl leczenia	Odsetek
1	98,52%
2	55,72%

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: roczna liczba nowych zachorowań na ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat,
- wariant B: odsetek pacjentów z postacią B-komórkową wśród pacjentów z ALL,
- wariant C: odsetek pacjentów z pierwotną opornością,

- wariant D: odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z opornością,
- wariant E: odsetek pacjentów z remisją choroby,
- wariant F: odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy,
- wariant G: odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy,
- wariant H: odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie choroby zastosowano kolejną linię leczenia,
- wariant I: odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia,
- wariant J: odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji,
- wariant K: rozpowszechnienie leku Tecartus® w scenariuszu nowym,
- wariant L: koszt podania INO,
- wariant M: koszt podania BLINA,
- wariant N: koszt podania PONA,
- wariant O: koszt terapii pomostowej przed infuzją BREX,
- wariant P: perspektywa analizy
- wariant P: koszt terapii z zastosowaniem ST,
- wariant S: koszt leczenia po progresji choroby.

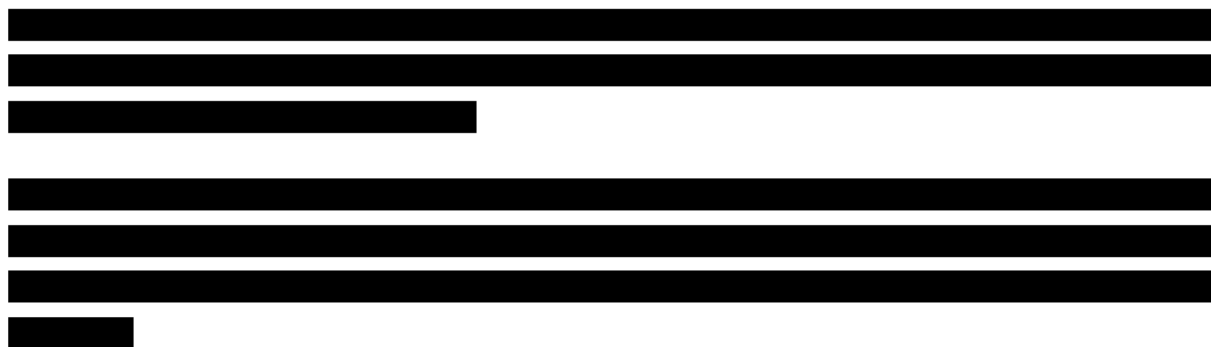
W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.).

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy w wariancie podstawowym analiz. W scenariuszu istniejącym oraz nowym zamieszczono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta przedstawiono jako jeden ze scenariuszy wrażliwości.

3.1. Populacja docelowa



Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w obu scenariuszach analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 57.
Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy

Liczba pacjentów	1 rok refundacji	2 rok refundacji
	Scenariusz istniejący	
BREX	■	■
BLINA	■	■
INO	■	■
PONA	■	■
ST	■	■
Razem	■	■

Liczba pacjentów	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Scenariusz nowy		
BREX	■	■
BLINA	■	■
INO	■	■
PONA	■	■
ST	■	■
Razem	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted content]

Tabela 58.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria kosztowa	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Leki i podanie leków	■	■
<i>w tym BREX</i>	■	■
Monitorowanie	■	■
Kolejna linia leczenia	■	■
Allo-SCT	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■
Opieka terminalna	■	■
Wydatki całkowite	■	■

3.3. Scenariusz nowy

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

3.4. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 63.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie BREX		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 64.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej

Liczba pacjentów	1 rok refundacji	2 rok refundacji
[REDACTED]		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczba pacjentów	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Tecartus® jest terapią finansowaną ze środków publicznych we wskazaniu MCL od 1 września 2023 roku. BREX jest terapią przygotowywaną specjalnie dla danego pacjenta i przeznaczoną do jednorazowego podania w formie infuzji dożylniej. W ramach całej procedury dopuszczalne jest stosowanie terapii pomostowej poprzedzającej chemioterapię limfodeplacyjną i infuzję BREX. W związku z tym, że BREX stosowany jest w ramach wyskospecjalistycznej procedury, w celu podania leku wymagany jest odpowiednio przeszkolony personel, właściwe warunki podawania interwencji oraz certyfikowany ośrodek wykonujący tego typu procedury, analogicznie jak to ma miejsce w przypadku BREX refundowanego od 1 września 2023 r. w populacji pacjentów z MCL oraz innych refundowanych obecnie terapii CAR-T (Kymriah i Yescarta).

Podjęcie decyzji o finansowaniu BREX ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Tecartus® zwiększy spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Tecartus® w populacji pacjentów w wieku 26 lat i starszych z nawrotową lub oporną B-ALL .

Tabela 65.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Tecartus® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie analizowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku 26 lat i starszych.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Wobec faktu, że przy obecnie dostępnych opcjach terapeutycznych w kolejnych liniach leczenia zmniejsza się oczekiwany czas przeżycia bez progresji, dostęp do terapii BREX może stanowić odpowiedź na potrzeby chorych, dla których nie ma obecnie dostępnej metody leczenia.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. Podsumowanie i wnioski

POPULACJA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text block]

SCENARIUSZ NOWY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Ograniczenia

- W ramach przeprowadzonych prac nie odnaleziono aktualnych danych epidemiologicznych odnośnie zachorowalności na ALL wśród pacjentów ≥ 26 lat w Polsce. Obliczenia wykonano w oparciu o dane z rejestru PALG prezentowane w publikacji Seferyńska 2014 [10] z lat 2004–2010.
[REDAKCYJNA KROKOWIDZKA]
- [REDAKCYJNA KROKOWIDZKA] Parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.
- Do określenia odsetków wykorzystywanych w oszacowaniu liczebności populacji docelowej w pierwszej kolejności stosowano dane polskie z rejestru PALG [2, 3, 10, 11]. W przypadku braku danych polskich posłużyło się danymi zagranicznymi z publikacji Oriol 2010 [12]. W odniesieniu do parametrów wykorzystywanych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono analizy wrażliwości.
- Na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej konieczne było określenie odsetka pacjentów z nawrotem choroby w przypadku gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy lub > 12 miesięcy. Ze względu na brak odpowiednich danych obliczeniach wykorzystano dane odnośnie przeżycia bez wznowy choroby do dwóch lat (dane PALG [2]) oraz dane odnośnie liczby pacjentów z remisją trwającą do roku, od roku do dwóch lat i powyżej dwóch lat (dane z Oriol 2010 [12]). Przeprowadzono analizy wrażliwości dla tego parametru.
- Prognozowane rozpowszechnienie BREX w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii Eksperta [3]. W obliczeniach założono, że rozpowszechnienie BREX w I roku refundacji będzie równe połowie zakładanego docelowego rozpowszechnienia luku w populacji docelowej. Przeprowadzono analizy wrażliwości w odniesieniu do przewidywanego docelowego rozpowszechnienia wskazanego przez Eksperta.
- Prognozowane wydatki zostały oszacowane na podstawie kosztów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej, zatem ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, zatem ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy wpływu na budżet.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego breksukabtagenu autoleucelu (BREX, preparat Tecartus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o odnalezione dane literaturowe oraz informacje i materiały przekazane przez eksperta klinicznego w ramach konsultacji przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano m.in. dane z trzech abstraktów przygotowanych w związku z XXXI Zjazdem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, który odbył się w dniach 14–16 września 2023 r. [2]. W przypadku braku danych polskich posłużyto się informacjami odnalezionymi w opublikowanej literaturze. Oszacowana liczebność populacji docelowej (również poddana konsultacji) została zaakceptowana przez eksperta klinicznego [3].

Oszacowanie liczebności populacji docelowej rozpoczęto od wyznaczenia rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z B-ALL w wieku 26 lat i powyżej. Następnie populacja docelowa została podzielona na trzy wzajemnie wykluczające się subpopulacje:

- pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (tylko pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia),
- pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy (tylko pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia),
- pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego.

Obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane dla pacjentów nowo zdiagnozowanych w danym roku bez kumulowania pacjentów z lat poprzednich. Jedynie w przypadku subpopulacji pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego w I roku horyzontu czasowego uwzględniono pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani w latach poprzednich. Podejście to zostało przyjęte ze względu na fakt, iż pacjenci z ALL z opornością na I linię leczenia lub z nawrotem choroby w przypadku pierwszej remisji trwającej ≤ 12 miesięcy z uwagi na konieczność natychmiastowego leczenia otrzymają kolejną linię terapii w przeciągu 12 miesięcy od postawienia diagnozy. Zatem tylko w przypadku populacji pacjentów z nawrotem choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego w I roku horyzontu czasowego analizy znajdują się pacjenci, którzy zostali zdiagnozowani w latach poprzednich. Założono, że w sytuacji refundacji BREX pacjenci ci otrzymają lek najszybciej, jak to możliwe, tj. w I roku horyzontu czasowego analizy. Wobec tego w

kolejnym rok horyzontu czasowego analizy uwzględniono, podobnie jak w przypadku pozostałych subpopulacji, wyłącznie pacjentów nowo zdiagnozowanym w danym roku.

Ze względu na znaczne ograniczenia dostępnych danych odstąpiono od wykorzystania w analizie rozpowszechnienia terapii danych NFZ, a udziały opcji terapeutycznych (zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym) określono na podstawie informacji uzyskanych w ramach przeprowadzonych konsultacji klinicznych [3].

[REDACTED]

Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, zatem pozostałe parametry oraz metodyka oszacowania wydatków w ramach niniejszej analizy jest zgodna z metodyką opisaną w analizie ekonomicznej [1].

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Bibliografia

1. ██████████ Analiza ekonomiczna. Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej.
2. (2023) Książka abstraktów. XXXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Katowice, 14-16 września 2023 r. Dostęp: https://pthit2023.pl/static/sites/m9z3l_xxxi_zjazd_polsk_tow_2023/XXXI-Zjazd-PTHIT-ksiazka-abstraktow.pdf.
3. Konsultacje kliniczne dotyczące postępowania z pacjentami z ostrą białaczką limfoblastyczną w Polsce.
4. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej.
5. IKARpro - Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Tecartus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (20.7.2023).
8. (2023) Analiza wpływu na budżet. Breksukabtagen autocel (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą (MCL).
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf> (22.8.2023).
10. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). 5(2):162–172.
11. Giebel S. Epidemiologia i standardy postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych w Polsce. Miejsce CAR-T w leczeniu B-ALL.
12. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, Bethencourt C, Moscardo F, Bueno J, Grande C, Potro E del, Guardia R, Brunet S, Bergua J, Bernal T, i in. (2010) Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 95(4):589–596.
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
14. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
15. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” z zastosowaniem breksukabtagenem autoleucel.
16. Zlecenie 191/2016. Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AWA/191_AWA_OT_4351_32_Blinicyto_17.11.2016.pdf (31.7.2023).
17. Lennmyr E, Karlsson K, Ahlberg L, Garelius H, Hulegårdh E, Izarra AS, Joelsson J, Kozłowski P, Moicean A, Tomaszewska-Toporska B, Lübking A, Hallböök H, On behalf of the Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (SVALL). (2019) Survival in adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL): A report from the Swedish ALL Registry. *European J of Haematology* 103(2):88–98.
18. Giebel S, Czerw T, Czyż A, Frankiewicz A, Gromek T, Hałka J, Lech-Marańda E, Piątkowska-Jakubas B, Piekarska A, Piszcz J, Szmigielska-Kapłon A, Wątek. Protokół leczenia ALL. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Dostęp: https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2018-10-08.pdf (2.8.2023).

9. Spis elementów

Tabela 1.	Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w latach 2018–2022 oraz I półroczu 2023 roku [5].....	11
Tabela 2.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ALL, u których wykonano allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce w latach 2018–2022 (POLTRANSPLANT) [4].....	11
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej w 2023 roku.....	12
Tabela 4.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2023 roku.....	12
Tabela 5.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	13
Tabela 6.	Liczebność populacji z MCL.....	13
Tabela 7.	Liczebność populacji pacjentów z nawrotową lub oporną B-ALL ≥ 26 lat.....	14
Tabela 8.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana.....	14
Tabela 9.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	15
Tabela 10.	Liczba nowych zachorowań na ALL wśród dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 – na podstawie publikacji Seferyńska 2014.....	21
Tabela 11.	Rozkład dorosłych pacjentów z ALL w Polsce ze względu na wiek - dane z publikacji Seferyńska 2014.....	21
Tabela 12.	Roczna liczba nowych zachorowań na ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat w Polsce – na podstawie publikacji Seferyńska 2014.....	21
Tabela 13.	Roczna liczba nowych zachorowań na ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat w Polsce – scenariusze analizy.....	22
Tabela 14.	Odsetek pacjentów z postacią B-komórkową wśród pacjentów z ALL.....	22
Tabela 15.	23
Tabela 16.	Roczna liczba nowych zachorowań na B-ALL wśród pacjentów w wieku ≥ 26 lat z B-ALL – analiza podstawowa.....	23
Tabela 17.	Odsetek pacjentów z pierwotną opornością na leczenie w I linii wśród pacjentów z ALL – dane PALG.....	23
Tabela 18.	Odsetek pacjentów z pierwotną opornością na leczenie – scenariusze analizy.....	24
Tabela 19.	Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL wyznaczony na podstawie danych z badań PALG – analiza podstawowa.....	24
Tabela 20.	Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL i pierwotną opornością na leczenie wyznaczony na podstawie danych z badań PALG – analiza wrażliwości.....	24
Tabela 21.	Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL – scenariusze analizy.....	25
Tabela 22.	Liczba pacjentów w wieku ≥ 26 lat z pierwotnie oporną B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia – analiza podstawowa.....	25
Tabela 23.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby – dane PALG.....	25
Tabela 24.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby – scenariusze analizy.....	26
Tabela 25.	Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od wznowy choroby po dwóch latach.....	27
Tabela 26.	Odsetek pacjentów, u których w ciągu dwóch lat od uzyskania remisji nastąpił nawrót choroby.....	27
Tabela 27.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby do dwóch lat od uzyskania remisji z wyłączeniem pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby.....	27
Tabela 28.	Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon niezwiązany z nawrotem choroby.....	27
Tabela 29.	Udział pacjentów z remisją utrzymującą się do roku wśród pacjentów z remisją trwającą do dwóch lat.....	28
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy – analiza podstawowa.....	28

Tabela 31.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy – scenariusze analizy.....	28
Tabela 32.	Liczba pacjentów w wieku ≥ 26 lat z pierwszym nawrotem B-ALL Ph- w przypadku, gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy – analiza podstawowa.....	29
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała od roku do dwóch lat.....	30
Tabela 34.	Odsetek pacjentów żyjących po dwóch latach – dane PALG.....	31
Tabela 35.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała powyżej dwóch lat.....	31
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy – analiza podstawowa.....	31
Tabela 37.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 miesięcy – scenariusze analizy.....	31
Tabela 38.	Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie zastosowano kolejną linię leczenia – analiza podstawowa.....	32
Tabela 39.	Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie zastosowano kolejną linię leczenia – scenariusze analizy.....	32
Tabela 40.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia – analiza podstawowa.....	32
Tabela 41.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia – scenariusze analizy.....	33
Tabela 42.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji – analiza podstawowa.....	33
Tabela 43.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji – scenariusze analizy.....	33
Tabela 44.	Odsetek pacjentów z opornością na drugą linię leczenia.....	33
Tabela 45.	Liczba nowych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego – analiza podstawowa.....	34
Tabela 46.	Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów, u których po uzyskaniu remisji doszło do nawrotu choroby.....	35
Tabela 47.	Liczba nowych pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego z uwzględnieniem przeżycia z badania Oriol 2010 – analiza podstawowa.....	35
Tabela 48.	Liczebność populacji docelowej przy uwzględnieniu przyjętych założeń analizy – analiza podstawowa.....	36
Tabela 49.	Liczebność populacji docelowej przy uwzględnieniu przyjętych założeń analizy – wariant minimalny (wariant G1).....	36
Tabela 50.	Liczebność populacji docelowej przy uwzględnieniu przyjętych założeń analizy – wariant maksymalny (wariant G2).....	36
Tabela 51.	Udziały schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej – scenariusz istniejący.....	37
Tabela 52.	Udziały schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej – scenariusz nowy.....	38
Tabela 53.	Udziały schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej – scenariusz nowy, warianty analizy.....	39
Tabela 54.	Cena preparatu Tecartus®.....	40
Tabela 55.	Koszty uwzględnione w analizie.....	40
Tabela 56.	Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach terapii BLINA – wartości uwzględnione w niniejszej analizie.....	42
Tabela 57.	Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy.....	44
Tabela 58.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	45
	46
	46
	47
	48
Tabela 63.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa.....	48

Tabela 64.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej.....	48
Tabela 65.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Tecartus® ze środków publicznych	50
Tabela 66.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	61
Tabela 67.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	63
	65
	66

10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 66.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4, 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
§ 6.5.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 67.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		1 rok refundacji	2 rok refundacji	
Liczba zachorowań na ALL w wieku ≥ 26 lat	A0	85		Rozdz. 2.5.1
	A1	77		
	A2	94		
Odsetek pacjentów z postacią B-komórkową	B0	76,0%		Rozdz. 2.5.1
	B1	68,0%		
	B2	83,0%		
Odsetek pacjentów z pierwotną opornością na leczenie	C0	4,1%		Rozdz. 2.5.2
	C1	11,0%		
	C2	0,0%		
Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia	D0	74,2%		Rozdz. 2.5.2
	D1	85,8%		
Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby	E0	93,0%		Rozdz. 2.5.3
	E1	80,0%		
	E2	100,0%		
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku gdy remisja trwała ≤ 12 miesięcy	F0	25,3%		Rozdz. 2.5.3
	F1	15,3%		
	F2	35,3%		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		1 rok refundacji	2 rok refundacji	
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku gdy remisja trwała > 12 miesięcy	G0	24,3%		Rozdz. 2.5.4
	G1	14,3%		
	G2	34,3%		
Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie choroby zastosowano kolejną linię leczenia	H0	94,3%		Rozdz. 2.5.4
	H1	100,0%		
Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia	I0	45,2%		Rozdz. 2.5.4
	I1	35,2%		
	I2	55,2%		
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji	J0	51,8%		Rozdz. 2.5.4
	J1	41,8%		
	J2	61,8%		
Rozpowszechnienie BREX w scenariuszu nowym	K0	30%	60%	Rozdz. 2.6.2
	K1	25%	50%	
	K2	35%	70%	
Koszt podania INO	L0	532,15 zł		Rozdz. 2.7.2
	L1	2 394,66 zł		
Koszt podania BLINA	M0	33 525,27 zł / 33 525,27 zł ^a		Rozdz. 2.7.2
	M1	7 893,52 zł / 2 660,74 zł ^a		
Koszt podania PONA	N0	0,00 zł		Rozdz. 2.7.2
	N1	40,79 zł		
Koszt terapii pomostowej przed infuzją BREX	O0	2 853,28 zł / 2 863,98 zł ^b		Rozdz. 2.7.2
	O1	140 448,57 zł		
Perspektywa analizy	P0	Perspektywa NFZ		Rozdz. 2.7.2
	P1	Perspektywa NFZ + pacjent		
Całkowity koszt terapii z zastosowaniem ST	R0	89 834,66 zł		Rozdz. 2.7.2
	R1	4 308,95 zł		
	R2	10 290,98 zł		
Koszt leczenia po progresji	S0	Tabela 55		Rozdz. 2.7.2
	S1			

a) 1 cykl / kolejne cykle

b) perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kod	Opis	Kategoria 1		Kategoria 2	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1		150	70	150	70
		160	80	160	80
2		150	70	150	70
		160	80	160	80
3		150	70	150	70
		160	80	160	80
4		150	70	150	70
		160	80	160	80
5		150	70	150	70
		160	80	160	80
6		150	70	150	70
		160	80	160	80
7		150	70	150	70
		160	80	160	80
8		150	70	150	70
		160	80	160	80
9		150	70	150	70
		160	80	160	80
10		150	70	150	70
		160	80	160	80
11		150	70	150	70
		160	80	160	80
12		150	70	150	70
		160	80	160	80
13		150	70	150	70
		160	80	160	80
14		150	70	150	70
		160	80	160	80
15		150	70	150	70
		160	80	160	80

■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					

A.1.4. Podsumowanie

[Redacted text block containing summary information]