



IGNORANTIA NOCET

Zynlonta[®] (lonkastuksymab tezyryny) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o.

Warszawa, 03.06.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana 3 czerwca 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 15 grudnia 2023 r.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia	13
2. Analiza wpływu na budżet.....	13
2.1. Metodyka analizy.....	13
2.2. Horyzont czasowy	14
2.3. Perspektywa	15
2.4. Scenariusze porównywane	15
2.5. Populacja.....	16
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	16
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	21
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	22
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	22
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	24
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	25
3. Analiza kosztów	25

3.1. Koszt leków.....	27
3.1.1. Dawkowanie leków.....	27
3.1.2. Ceny leków.....	33
3.1.3. Zestawienie kosztów leków.....	39
3.2. Koszty przepisania i podania leków.....	40
3.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	43
3.1. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego.....	45
3.2. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	45
3.3. Koszt opieki paliatywnej.....	47
3.4. Koszty leczenia wspomagającego.....	47
3.5. Koszty leczenia (terapii) po progresji.....	51
3.6. Modelowanie kosztów.....	54
3.6.1. Podsumowanie kosztów.....	55
3.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	57
3.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	59
3.8.1. Aktualne wydatki budżetowe.....	59
3.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	60
4. Analiza wrażliwości.....	63
5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	69
6. Aspekty etyczne i społeczne.....	69
7. Ograniczenia.....	71

8. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	72
9. Załączniki	75
9.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej ..	75
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	75
9.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	78
10. Spis tabel	79
11. Spis rysunków.....	83
12. Bibliografia.....	84

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
alloHSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Axi-cel	aktykaptagen cyloleucel
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – Terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	chemioimmunoterapia
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
HGBCL	ang. <i>high-grade B cell lymphoma</i> – chłoniak z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – podanie dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LONK	lonkastuksymab tezyryny
mc.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki niezłaznicze, chłoniaki nie-Hodgkina
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
Pola+BR	schemat leczenia z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem
R/R	ang. <i>relapsed/refractory</i> – nawrotowy/oporny
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – rzeczywista dawka podana pacjentowi w porównaniu z planowaną dawką

Skrót	Rozwinięcie
R-GemOx	schemat chemioimmunoterapii uwzględniający podanie gemcytabiny z oksaliplatyną i rytuksymabem
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnie
Tafa+len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
Tisa-cel	Tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zynlonta® (lonkastuksymabu tezyryny, LONK). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL.

Wskazana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, oraz HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*) są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina. Mimo dostępnych opcji leczenia, nawrót choroby lub oporność występuje u ponad 30% chorych. Większość nawrotów DLBCL występuje po 3 latach od rozpoczęcia leczenia, a wraz z kolejnymi niepowodzeniami oraz potrzebą leczenia w kolejnych liniach leczenia drastycznie spada jakość życia chorych. Sama diagnoza chłoniaka stanowi bardzo duże obciążenie dla chorego, a kolejne niepowodzenia leczenia i nawroty choroby prowadzą do znaczącego pogłębienia problemów z funkcjonowaniem. Im więcej kolejnych linii leczenia, tym większe obciążenie zarówno dla chorych, jak i ich opiekunów, ale również dla systemu. Dotychczasowego stosowanego leczenia przy pomocy chemioterapii, czy innych schematów terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego – CAR-T (Axi-cel, Tisa-cel), terapii skojarzonej z wykorzystaniem polatuzumabu wedotyryny, czy terapii z wykorzystaniem tafasytamabu, nie można uznać za satysfakcjonujące. Dostępne aktualnie opcje terapeutyczne nie przynoszą zadowalającej odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie lonkastuksymabu może natomiast wydłużyć czas przeżycia chorego zwiększając jednocześnie czas bez progresji choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*. U chorych na HGBCL (który stanowi podtyp DLBCL) w przypadku choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie zalecane jest takie samo postępowanie jak w DLBCL. W niniejszej analizie zamiennie uwzględnia się więc notację obejmującą chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz doprecyzowanie rozdziału - DLBCL i HGBCL ze wskazania wnioskowanego leku.

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

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN [REDACTED])

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

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lonkastuksymab tezyryny nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL i HGBCL, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego stosowane są komparatory, tj. chemioimmunoterapia (z wybranym przedstawicielem – schematem gemcytabiny z oksaliplatyną i rytuksymabem, tj. R-GemOx), polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola+BR) i tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+len), terapia CAR-T – aksykabtagenem cyloleucel (Axi-cel) oraz tisagenlecleucelem (Tisa-cel). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której lonkastuksymab tezyryny stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie

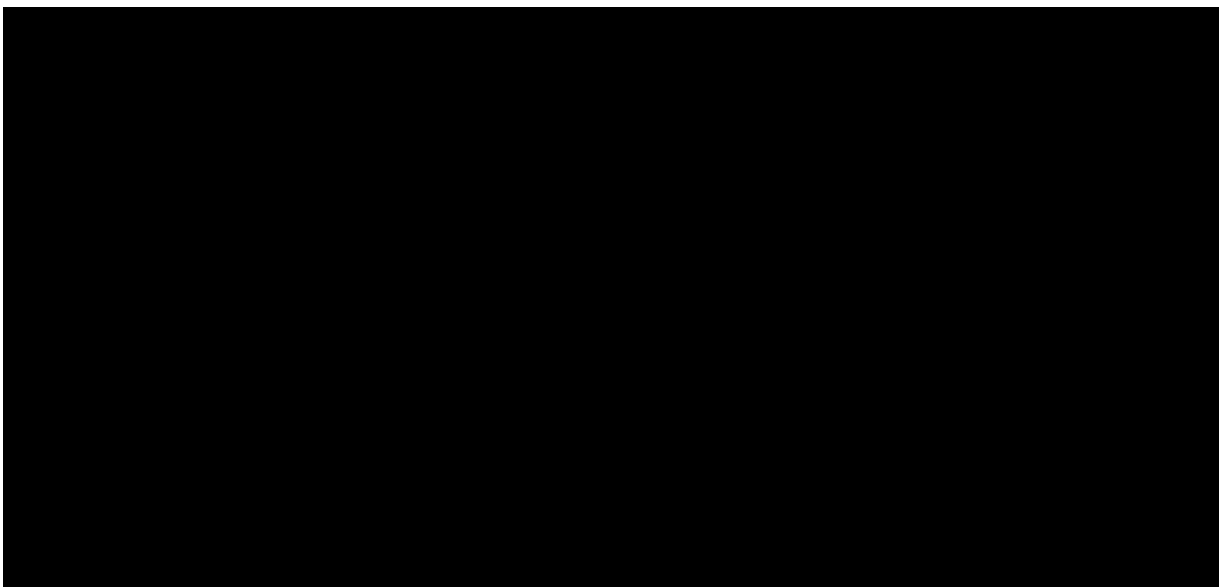
świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego (w porównaniu z R-GemOx), koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty kolejnych terapii, koszty leczenia wspomagającego oraz koszty opieki paliatywnej.

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

WYNIKI

Oszacowanie populacji



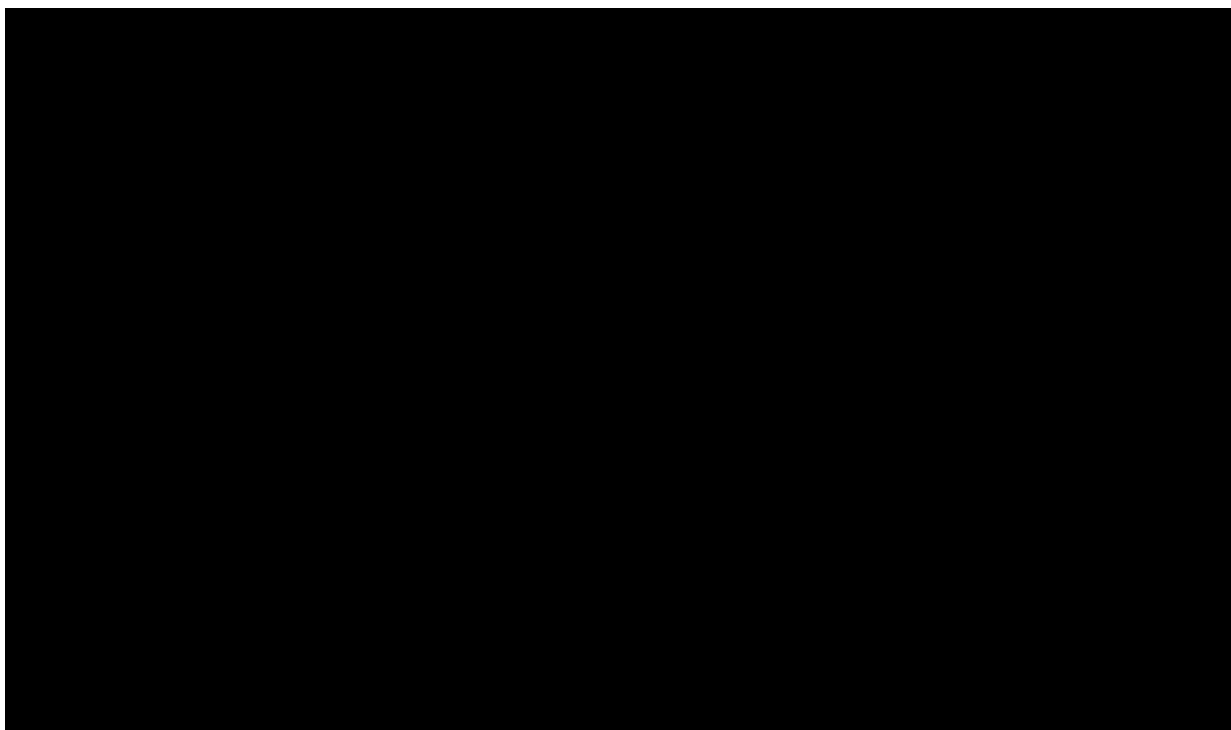
*wielkość stanowiąca pełny potencjał rynkowy leku wnioskowanego wskazania refundacyjnego

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego bez RSS

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych lonkastuksymab tezyryny nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Wariant populacji	Wartość inkrementalna w 1. roku refundacji	Wartość inkrementalna w 2. roku refundacji
Wydatki inkrementalne ogółem		
Minimalny	5 225 029,51	11 705 379,82
Prawdopodobny	6 131 119,34	13 735 248,85
Maksymalny	6 907 295,70	15 474 079,05
Wydatki inkrementalne związane z ceną leku Zynlonta®		
Minimalny	25 745 116,88	45 399 103,14
Prawdopodobny	30 209 663,63	53 271 913,32
Maksymalny	34 034 092,01	60 015 934,70

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego z RSS



Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu lonkastuksymabu tezyryny (Zynlonta®) do *programu lekowego*.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy leków, tj. chemioterapię/chemioimmunoterapię, polatuzumabem wedotyry w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola+BR) i tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+len) oraz terapiami CAR-T Tisa-cel, Axi-cel teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Zynlonta®.

. W konsekwencji finansowanie leku Zynlonta® zapewni dorosłym chorym z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

W wariancie bez uwzględnienia RSS wyniki wskazują na wydatki dla płatnika publicznego w analizowanym horyzoncie analizy.

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy nie ulegają zmianie.

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

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

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL oraz HGBCL, po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zynlonta® w przedstawionym wskazaniu.

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

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT oraz Ustawę o refundacji*.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego. Liczebność populacji docelowej uwzględnionej w analizie podstawowej oszacowano na podstawie danych o zachorowalności z *KRN* za lata 2011-2020 [REDACTED]
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (Poła+BR, R-GemOx, Tafa+len, Tisa-cel oraz Axi-cel).
-

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

2.2. Horyzont czasowy

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

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2025 do grudnia 2026. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach Programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

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

2.3. Perspektywa

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

2.4. Scenariusze porównywane

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

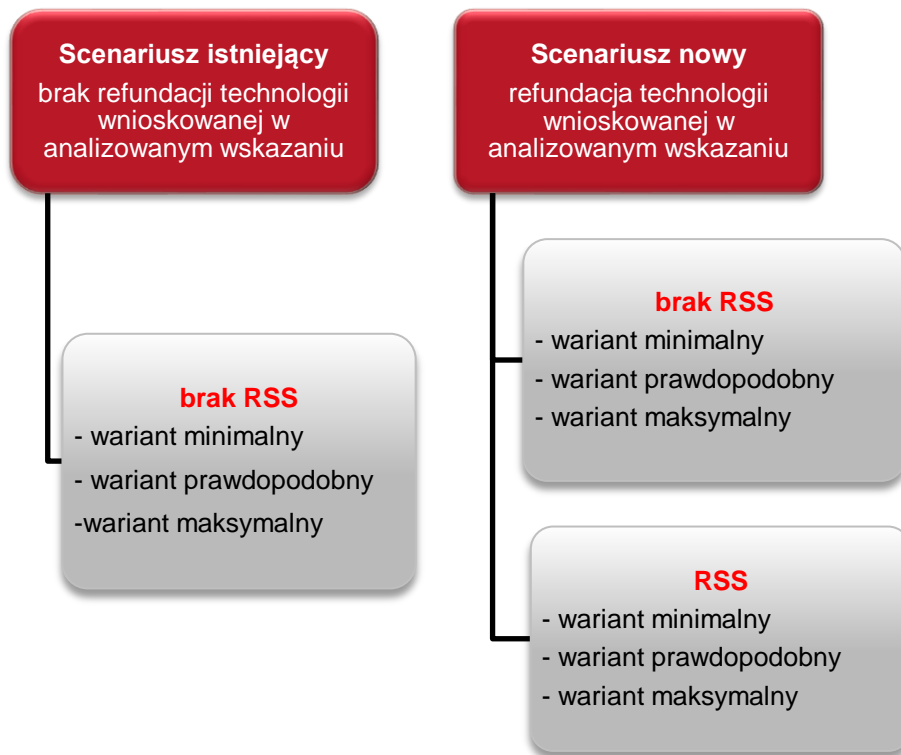
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL oraz HGBCL, po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 9.1.).

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

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

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

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

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

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Zynlonta®*, lonkastuksymab tezyryny wskazany jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej.

DLBCL stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych spośród agresywnych podtypów NHL – chłoniaków nieziarniczych (NHL, ang. non-Hodgkin Lymphoma), odpowiadając za około 30-33% wszystkich jego przypadków [Singh 2018, Sehn 2021, Al-Hamadani 2015]. Uwzględniając globalne obciążenie NHL oceniane w publikacji Bray 2018 oraz wskazywany

odsetek występowania DLBCL, można określić, że częstość występowania DLBCL wynosi około 1-2 na 100 tys. na całym świecie. Zgodnie natomiast z danymi Orphanet szacowana częstość występowania DLBCL wynosi 1 do 5 przypadków na 10 tys., spełniając tym samym kryteria choroby rzadkiej [Orphanet 2023]. Warto zauważyć, że częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem i jest większa wśród mężczyzn niż kobiet.

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

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

W Polsce istnieje jednak Krajowy Rejestr Nowotworów w którym raportowana jest zachorowalność wedle kodów ICD-10. Ze względu na fakt istnienia narodowego rejestru zachorowań na nowotwory, zdecydowano, że dalsze oszacowania będą oparte na tych danych, jako bardziej wiarygodnych niż europejskie dane epidemiologiczne.

W Krajowym Rejestrze Nowotworów nie ma wyróżnionego podkodów dla DLBCL. W celu określenia liczby osób z DLBCL i HGBCL wykorzystano dane z *Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)*, które obejmują przypadki zachorowań według klasyfikacji kodu ICD-10. Ponieważ w KRN nie ma specyficznego kodu dla DLBCL i HGBCL, wykorzystano dostępne dane dotyczące liczby przypadków w populacji z ogólnym kodem ICD-10 C83 – chłoniak nieziarniczny rozlany. Poniższa tabela przedstawia roczną liczbę nowych zachorowań z przypisanym kodem C83 zgłoszonych przez KRN w latach 2011-2020.

Tabela 1.
Zachorowalność na Chłoniaki nieziarniczne rozlane C83, na podstawie KRN [Dane KRN]

Rok	Zachorowalność
2011	1 483
2012	1 671
2013	1 598
2014	1 736

Rok	Zachorowalność
2015	1 608
2016	1 435
2017	1 535
2018	1 541
2019	1 510
2020	1 417

[Redacted text block]

Tabela 2.

[Redacted table content]

2.



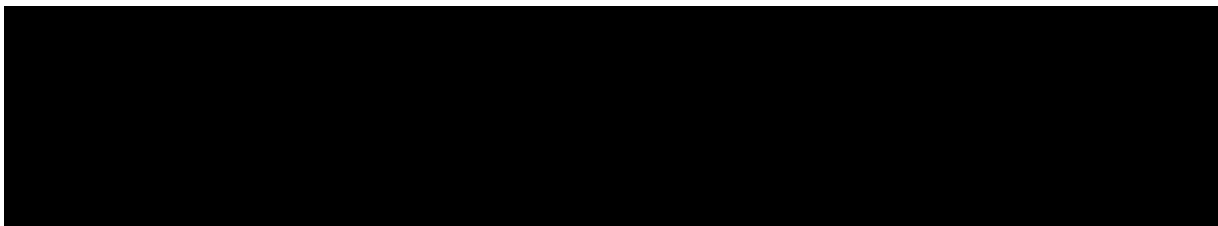


Tabela 3.

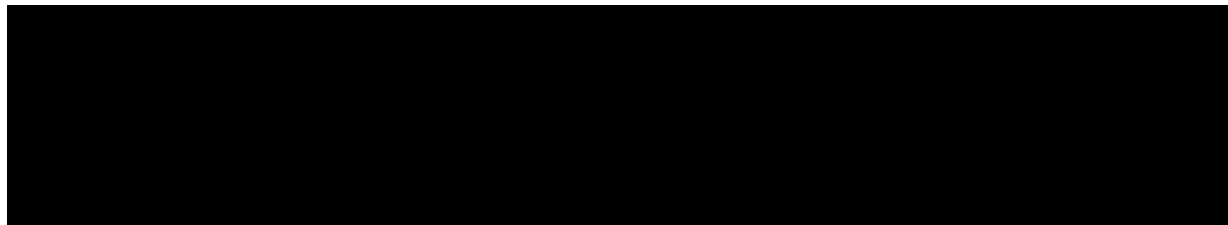
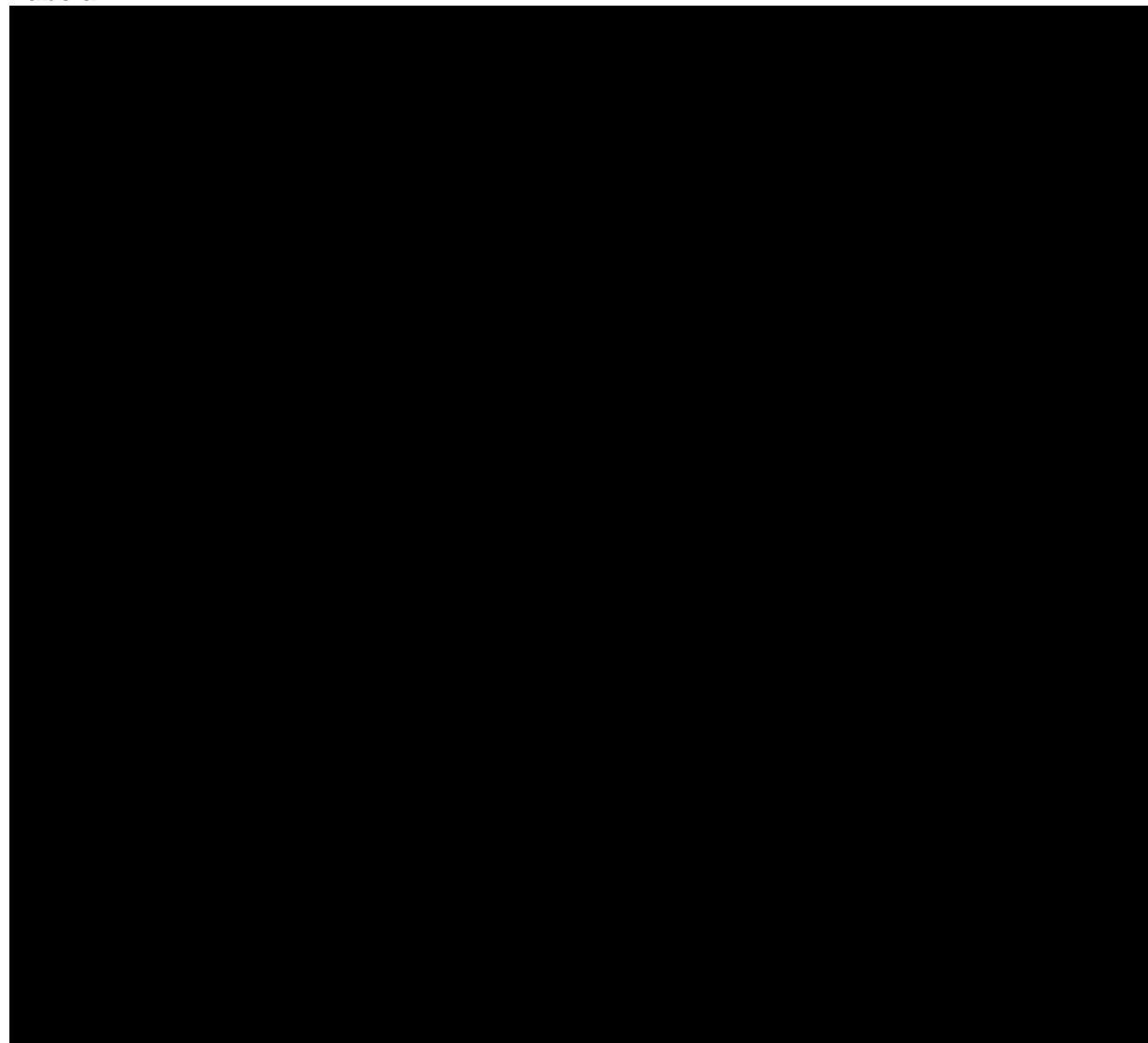


Tabela 4.



[Redacted text]

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

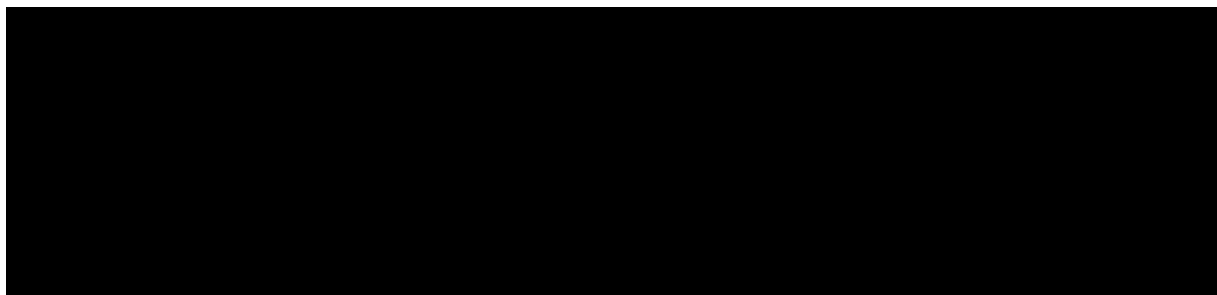
Wskazanie wnioskowane jest zgodne z populacją określoną w *ChPL Zynlonta*®. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym i oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) ograniczona jest również zapisami projektu Programu lekowego. [Redacted text]

[Redacted text]

Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text]

Tabela 5.



2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie lonkastuksymab tezyryny nie jest w Polsce stosowany.

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

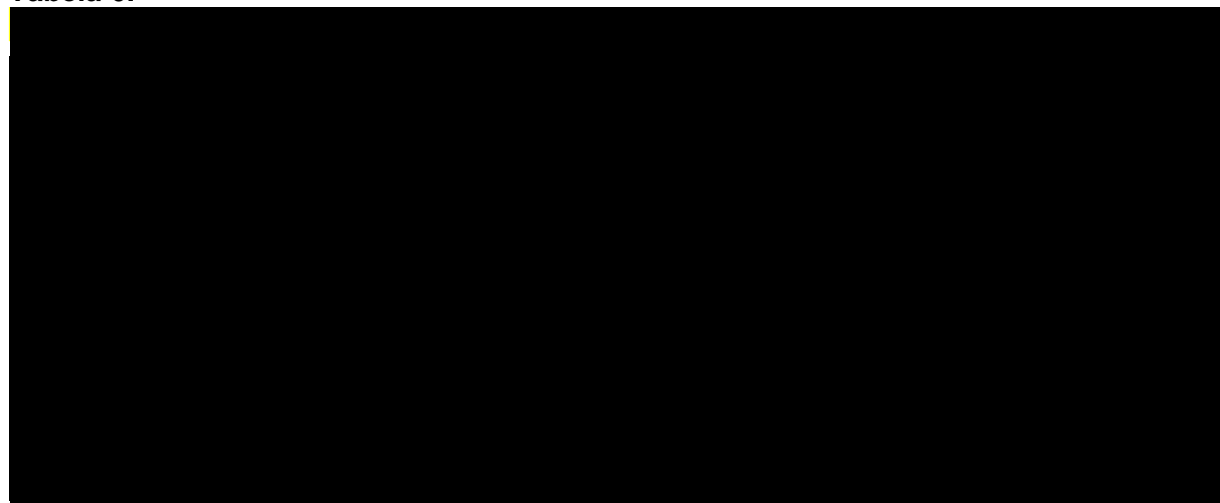
Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Zynlonta® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział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

2.5.4.1. Udziały w rynku



Oszacowanie udziałów w rynku w rozpatrywanych scenariuszach analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.



2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 7.

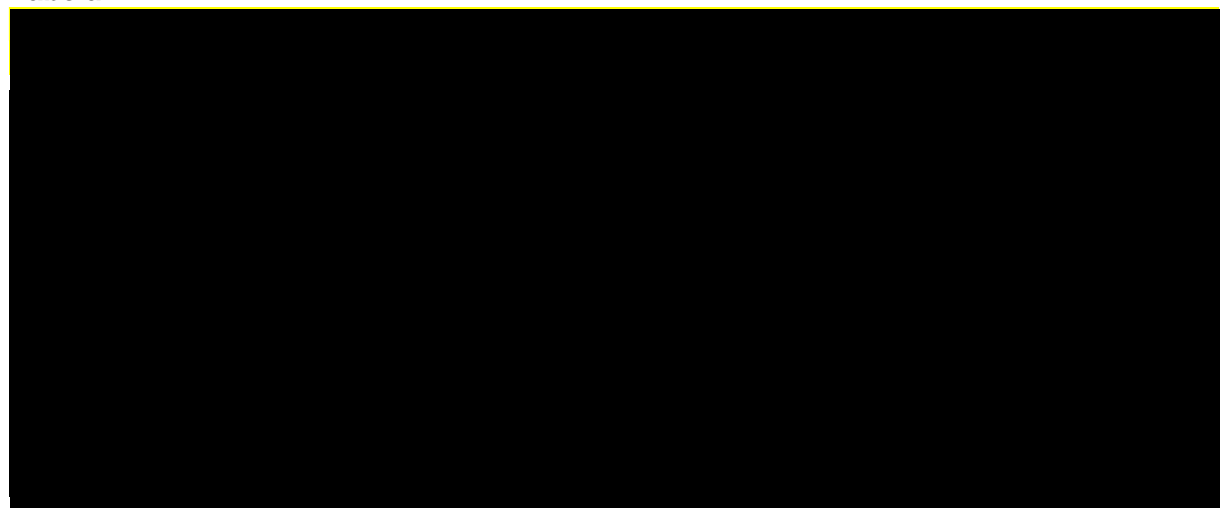


Tabela 8.

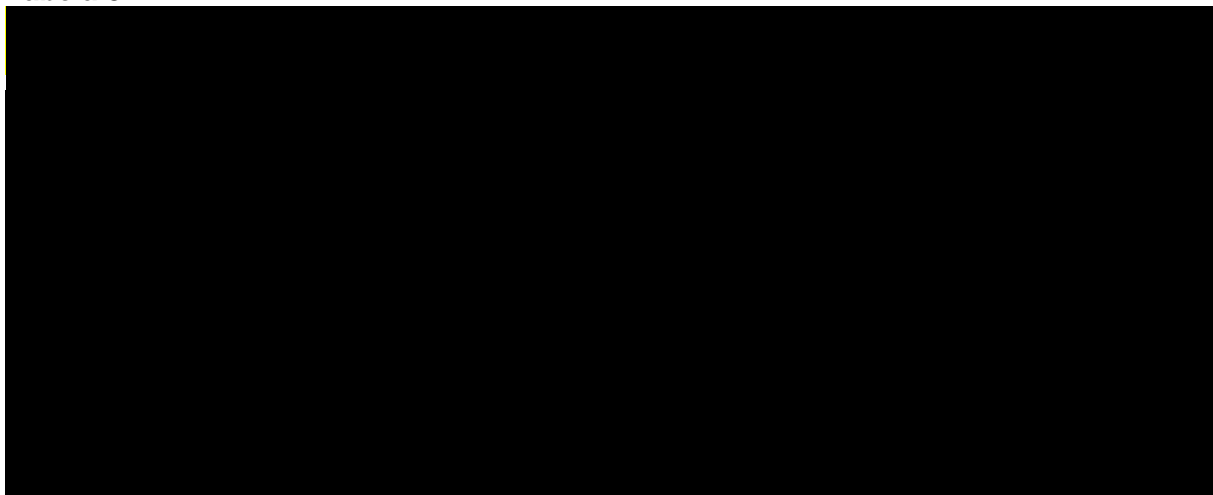
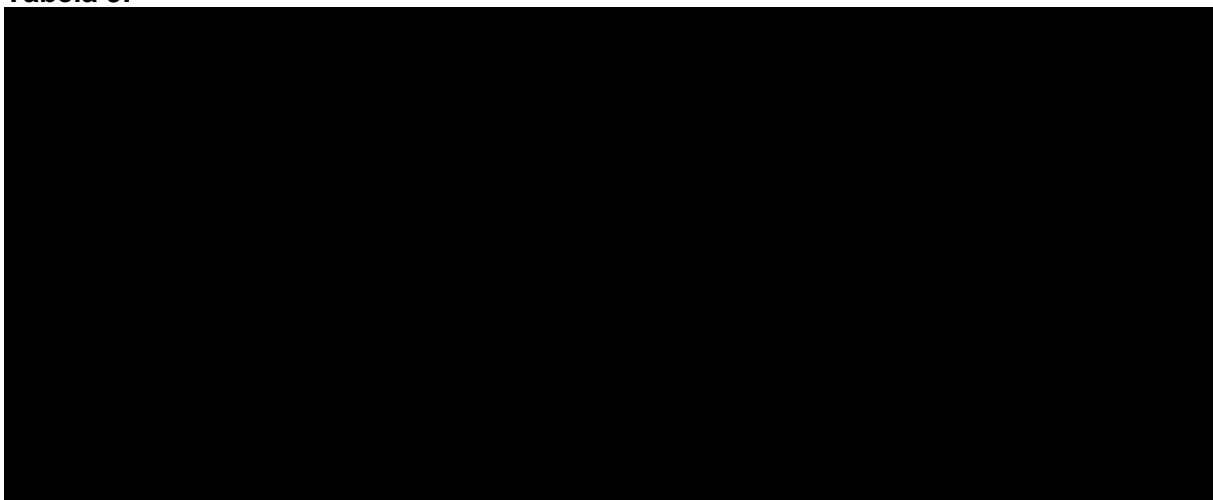


Tabela 9.



Wielkość dostaw lonkastuksymab tezyryny (Zynlonta®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 9.3.).

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

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

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

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

Tabela 10.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 4

3. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i

oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia (terapii) po progresji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych [*ChPL Minjuvi*, *ChPL Polivy*, *ChPL Zynlonta*], [redacted] danych literaturowych [*Mountier 2013*, *NICE TA306*], Programu Lekowego B.12.FM oraz danych z badania klinicznego *LOTIS-2* [Dane od Wnioskodawcy].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych DGL*, *Danych NFZ – Średni koszt rozliczenia Wykazu leków refundowanych*, *Sprawozdania NFZ 2023* oraz danych z przetargów [Przetargi]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, opieka paliatywna i ambulatoryjna opieka specjalistyczna [*Zarządzenie programy lekowe*, *Zarządzenie chemioterapia*, *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie opieka paliatywna*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o *Zarządzenie chemioterapia*, *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie opieka paliatywna*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu

oszacowanej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń.

Tabela 11.
Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie *Informatora o umowach NFZ*

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
Badania tomografii komputerowej (TK)	1,35
Chemioterapia	1,35
Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym	1,39
Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	1,37
Choroby wewnętrzne - hospitalizacja	1,59
Hematologia hospitalizacja	1,59
Neurologia – hospitalizacja	1,31
Porada w poradni medycyny paliatywnej	89,26
Program lekowy - leczenie chorych na chłoniaki B - komórkowe	1,36
Świadczenia w hospicjum domowym	87,63
Świadczenia w zakresie hematologii (ambulatorium)	1,58
Świadczenia w zakresie hematologii (szpitalne)	1,62
Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	88,44
Teleradioterapia	1,30

3.1. Koszt leków

Aby oszacować koszty związane ze stosowaniem omawianych technologii medycznych, ustalono wielkość wymaganych zasobów (dawkowanie) oraz wykorzystano jednostkowe ceny tych leków.

3.1.1. Dawkowanie leków

LONKASTUKSYMAB TERYZYNY

Dawkowanie lonkastuksymabu i deksametazonu określone zostało na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zynlonta®* oraz badania *LOTIS-2*.

Zalecana dawka produktu leczniczego Zynlonta® to 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dodatkowo stosując lek Zynlonta® choremu podaje się deksametazon w celu zmniejszenia działań niepożądanych.

Zalecana dawka deksametazonu to 4 mg podawane doustnie dwa razy dziennie przez 3 dni, rozpoczynając podawanie leku dzień przed zastosowaniem Zynlonta®.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania lonkastuksymabu tezyryny według miligramów z deksametazonem.

Tabela 12.
Schemat dawkowania lonkastuksymabu tezyryny z deksametazonem

Substancja	Terapia/schemat	Liczba cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Lonkastuksymab tezyryny	LONK	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	21	0,15 (cykle 1-2) 0,075 (cykle 3+)	mg/kg	1
Deksametazon		1		4	mg	2 x 3

Tabela 13.

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

Dawkowanie określone zostało na podstawie publikacji *Mountier 2013*.

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

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem.

Tabela 14.
Schematy dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem

Substancja	Terapia/schemat	Liczba cykli	Odstęp pomiędzy cyklami (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Gemcytabina	R - GemOx	8	14	1 000	mg/m ²	1
Oksaliplatyna				100	mg/m ²	1
Rytyksumab				375	mg/m ²	1

POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ (Pola+BR)

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

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią.

Tabela 15.
Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią

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

TAFASYTAMAB W SKOJARZENIU Z LENALIDOMIDEM (Tafa+len)

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

Zalecana dawka produktu leczniczego *Minjuvi®* to 12 mg/kg, podawanego w infuzji dożylniej co 28 dni w skojarzeniu z lenalidomidem przez 12 cykli. Tafasytamab jest podawany według schematu:

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 21 cyklu;
- cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 21 każdego cyklu;
- od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

Leczenie tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem powinno trwać maksymalnie przez 12 cykli. Pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid doustnie w kapsułkach 25 mg w dniach 1 - 21 każdego cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania omawianych substancji.

Tabela 16.
Schematy dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem

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

AXICBTAGENE CILOLEUCEL (Axi-cel)

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

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającej dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg masy

ciała) z maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej [ChPL Yescarta].

Zgodnie z ChPL Yescarta przed infuzją leku należy przeprowadzić u chorego leczenie wstępne z wykorzystaniem chemioterapii limfodeplecyjnej. W zalecanych dniach, tj. 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta®, należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 podawanego dożylnie i fludarabiny³ w dawce 30 mg/m^2 podawanej dożylnie [ChPL Yescarta].

Charakterystyka lecznicza produktu Yescarta® nie pozwala na stosowanie chemioterapii pomostowej zmieniającej przebieg choroby, uwzględniając jedynie możliwość zastosowania kortykosteroidów u chorych z wysokim obciążeniem chorobą w momencie badań przesiewowych⁴. W ChPL Yescarta nie doprecyzowano dawek takiej terapii. Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania danych leków, wybiórczość zastosowania tej terapii oraz niskie koszty kortykosteroidów, koszty terapii pomostowej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

TISAGENLECLEUCEL (Tisa-cel)

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

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

Zgodnie z ChPL Kymriah przed rozpoczęciem leczenia produktem konieczne jest przeprowadzenie wstępnego leczenia kondycjonującego, tj. chemioterapii limfodeplecyjnej. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah® dopuszcza co prawda pominięcie chemioterapii limfodeplecyjnej w grupie chorych z istotną cytopenią, jednak większość chorych

³ Zgodnie z Wykazem leków refundowanych fludarabina jest refundowana tylko w formie doustnej. Ta forma została uwzględniona w analizie Od marca 2019 roku nie ma refundowanej pozycji z podaniem dożylnym. Na podstawie ChPL Fludara Oral przyjęto mnożnik 1,6, który przeskalował dawkę fludarabiny do 48 mg/m^2 .

⁴ Zgodnie z dokładnymi wskazaniem z ChPL Yescarta

taką terapię powinna otrzymać.⁵ W niniejszej analizie uwzględniono więc dawkowanie terapii kondycjonującej zgodnie z zalecanym schematem z *ChPL Kymriah*, tj. zastosowanie fludarabiny 25 mg/m²⁶ pc. dożylnie na dobę przez 3 dni i cyklofosfamidu w dawce 250 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny.

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

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Wagę oraz powierzchnię chorych konieczną do określenia dokładnego dawkowania leku, jak również substancji stosowanych w ramach komparatora oraz kolejnych terapii oparto na danych z badania LOTIS-2 [Dane od Wnioskodawcy], [REDACTED]

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

Tabela 17.
Intensywność podawanych dawek leków uwzględnionych w analizie podstawowej

Terapia	Substancja	Intensywność	Źródło
LONK	Lonkastuksimab	[REDACTED]	Dane od Wnioskodawcy
	Dexamethasone	[REDACTED]	
R – GemOx	Gemcytabina	[REDACTED]	
	Oksaliplatyna	[REDACTED]	
	Rytuksymab	[REDACTED]	

⁵ Zgodnie z badaniem dla DLBCL 93% otrzymało leczenie kondycjonujące [ChPL Kymriah]

⁶ Zmieniono dawkę na podstawie założeń opisanych w przypisie 3. Zwiększono dawkę fludarabiny doustnej do 40 mg/m².

Terapia	Substancja	Intensywność	Źródło
Pola+ BR	Polatuzumab wedotyny		
	Bendamustyna		
	Rytuksymab		
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel	n/d	n/d
Tisa-cel	Tisagenlecleucel	n/d	n/d
Tafa+len	Tafasytamab		
	Lenalidomid		

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie dla substancji, które zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy w postaci samodzielnych terapii bądź schematów.

3.1.2. Ceny leków

LONKASTUKSYMAB TERYZYNY

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

[Redacted content]

Pozostałe ceny leków uzyskano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz danych ze strony *Medycyna Praktyczna* w przypadku braku refundacji leku.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W tabelach poniżej podsumowano wszystkie pozycje leków, które były brane pod uwagę w analizie.

Tabela 18.
Ceny leków z katalogu A1 uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Wykaz A1						
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	23,22	24,61	31,98	31,98
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	46,44	49,23	59,94	59,94
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	250,34	265,37	285,68	285,68
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	252,63	267,80	288,11	288,11
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	50,52	53,56	64,27	64,27
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	502,16	532,29	559,97	559,97
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	100,33	106,35	121,06	121,06
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	101,06	107,11	121,82	121,82

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	16,85	17,86	22,56	16,07
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	252,66	267,82	288,13	288,13
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	50,53	53,57	64,28	64,27
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	8,42	8,96	11,65	8,03
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	101,07	107,13	121,84	121,84

Tabela 19.
Ceny leków z katalogów B i C uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Wykaz B					
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10 ⁸ – 2 x 10 ⁸ komórek	1 worek po 68 ml	1 407 665,52	1 409 825,52	1 409 825,52
Tisagenlecleucelum	Kymriah, dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek	1 fiol. proszku	1 373 760,00	1 375 920,00	1 375 920,00
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	9 713,75	10 296,57	10 296,57
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg	1 fiol. proszku	45 330,84	47 490,84	47 490,84

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Tafasitamabum	Minjuvi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. proszku	4 011,66	4 252,36	4 252,36
Wykaz C					
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1566,00	1659,96	1659,96
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	2241,00	2375,46	1659,96
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	838,08	888,36	888,36
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	391,50	414,99	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	560,25	593,87	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	209,52	222,09	222,09
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	54,96	58,26	58,26
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	14,58	15,45	11,65
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	1554,12	1647,37	1647,37
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	81,00	85,86	85,86
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	17,82	18,89	18,89
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	162,00	171,72	171,72
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	102,60	108,76	94,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	27,00	28,62	18,89
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	205,20	217,51	188,90
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2802,60	2970,76	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	4870,53	5162,77	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	2608,20	2764,69	2764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2608,20	2764,69	2764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2808,00	2976,48	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2608,20	2764,69	2764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	4876,20	5168,77	2764,70
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	3024,00	3205,44	2764,70
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2945,00	2764,70
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	16564,76	17558,64	2764,70
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	30,78	32,63	32,63
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	61,56	65,25	65,25

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	123,12	130,51	130,51
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	31,86	33,77	32,63
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	63,72	67,54	65,26
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	127,44	135,09	130,52
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	2199,64	2331,61	1097,86
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035,72	1097,86	1097,86
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	476,28	504,86	504,86
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5500,55	5830,59	2744,65
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	2589,30	2744,66	2744,65
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	2381,40	2524,28	2524,28

3.1.3. Zestawienie kosztów leków

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

W analizie podstawowej założono ceny za miligram, które zostały wyznaczone na podstawie danych refundacyjnych (podzielono kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych opakowań). W analizie wrażliwości przyjęto wariant z cenami z wykazu leków refundowanych.

W poniższych tabelach przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty substancji.

Tabela 20.

Koszty leków (PLN) uwzględnione w analizie podstawowej w przeliczeniu na miligram (średnia ważona dla wszystkich prezentacji)

Substancja	Koszt/mg substancji (perspektywa NFZ/wspólna) (PLN)	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Wykaz B		
Polatuzumab wedotyny	219,86	341,22
Tafasytamab	12,34	21,26
Aksykabtagen cyloleucel	1 409 825,52	1 409 825,52
Tisagenlecleucel	1 373 760,00	1 375 920,00
Wykaz C		
Bendamustyna	1,32	2,81
Gemcytabina	0,06	0,09
Lenalidomid	0,38	5,27
Oksaliplatyna	0,39	0,65
Rytuksymab	3,41	5,34

Tabela 21.

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

Substancja	Zawartość fiołki (mg)	Koszt opakowania (perspektywa NFZ/wspólna) (PLN)	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Technologia wnioskowana			
Zynlonta® bez RSS	10		n/d
	10		n/d
Wykaz B			
Polatuzumab wedotyny	30	6 595,66	10 296,57
	140	30 779,75	47 490,84
Tafasytamab	200	2 467,98	4 252,36
Aksykabtagen cyloleucel	n/d	1 409 825,52	
Tisagenlecleucel	n/d	1 373 760,00	
Wykaz C			
Bendamustyna	100	131,87	280,55
	25	32,97	70,14
Gemcytabina	2 000	95,09	183,17
	1 000	47,55	91,59
	200	9,51	18,32
Lenalidomid	25	202,05	2 764,70
Oksaliplatyna	200	77,20	130,52
	100	38,60	65,26
	50	19,30	32,63
Rytuksymab	500	1 702,94	2 671,20
	200	681,18	1 068,48
	100	340,59	504,86

3.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych.

Koszt podania leków w ramach *Programu lekowego* wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podanie leków podawanych dożylnie (i.v.) rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. Koszty podań i.v. rozliczane są z uwzględnieniem wskazywanych świadczeń zarówno w ramach interwencji, wybranych komparatorów oraz substancji/schematów dostępnych w leczeniu po progresji, jeśli dostępne są one w ramach programu lekowego. W analizie wrażliwości uwzględniono

rozpatrywanie podania dożylnego w ramach wyceny świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

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

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

Tabela 22.
Koszt podania leków uwzględniony w analizie

Kategoria	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Program lekowy – podanie dożylnie leku	5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	662,26
Program lekowy - podanie dożylnie leku – analiza wrażliwości - minimum	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	147,17
Podanie i.v.- Hospitalizacja w chemioterapii (dni 1-3)	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557,00	771,62
Podanie i.v.- Hospitalizacja w chemioterapii (dni 1-3) analiza wrażliwości minimum	5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	429,00
Podanie i.v.- Hospitalizacja w chemioterapii (dni 1-3)- analiza wrażliwości - maksimum	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	686,00	950,32

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

Podanie terapii CAR-T odbywa się w ramach programu lekowego. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* nie ma dodatkowych, dedykowanych jedynie tej terapii świadczeń, które pozwalałyby na zróżnicowanie kosztów podania w stosunku do innych dostępnych substancji w ramach PL B.12.FM. Jednak zgodnie z *ChPL Yescarta* oraz *ChPL Kymriah* limfocyty T pacjenta, które pobierane są od chorego i następnie zmodyfikowane w celu przeprowadzenia terapii, powinny być pobrane w ramach leukaferozy.

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

Dodatkowo, do kosztu podania leczenia wstępnego w postaci chemioterapii limfodeplecyjnej naliczono również koszt podania realizowany w ramach programu lekowego.

Koszty chemioterapii limfodeplecyjnej oraz świadczeń związanych z podaniem CAR-T zostały przytoczone w poniższych tabelach.

Tabela 23.
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej

Parametr	Substancja/ świadczenie	Koszt NFZ (PLN) Axi-cel	Koszt NFZ (PLN) Tisa-cel
Koszt leków	Cyklofosfamid	156,06	78,03
	Fludarabina	2 211,72	1 843,10
Koszt podania	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	1 986,79	1 986,79
Suma		4 354,57	3 907,92
Średnia		4 131,24	

Tabela 24.

Koszt podania leków CAR – T

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	5.53.01.0000003	1 437,00	1 990,69
Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	5.53.01.0000004	4 694,16	6 502,87
hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	5.08.05.0000170	686,00	1 900,65
Suma		6 817,16	10 394,20

3.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Dla działań niepożądanych, które wiążą się z niewłaściwymi parametrami krwi (hipokaliemia, leukopenia, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, małopłytkowość, wzrost gamma-glutamylotransferazy, zmniejszona liczba białych krwinek lub niskie ciśnienie), a także mniej poważnymi powikłaniami jak zmęczenie, obrano wycenę świadczenia: *Leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia* na podstawie *Zarządzenie chemioterapia*.

W przypadku poważniejszych działań niepożądanych mogących wymagać rozszerzonej hospitalizacji i leczenia, takich jak: anemia, gorączka neutropeniczna, infekcja dolnych dróg oddechowych, encefalopatia, biegunka, mdłości, wymioty oraz gorączka (pyreksja), zdecydowano się na przyjęcie kosztu hospitalizacji na podstawie *Zarządzenie leczenie szpitalne*. Liczba hospitalizacji wybranych grup JGP ze *Statystyki NFZ* posłużyły do wyliczenia średniej ważonej kosztu NFZ dla anemii, gorączki (pyreksji) oraz gorączki neutropenicznej.

Tabela poniżej przedstawia koszty leczenia każdego ze zdarzeń niepożądanych.

Tabela 25.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Źródło
Neutropenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; <i>Zarządzenie chemioterapia</i>
Małopłytkowość (trompocytopenia)	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; <i>Zarządzenie chemioterapia</i>

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Źródło
Wzrost gamma-glutamylotransferazy	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; <i>Zarządzenie chemioterapii</i>
Anemia	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni; S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia; S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	3 610,23	5 745,24	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Leukopenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; <i>Zarządzenie chemioterapii</i>
Hipofosfatemia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; <i>Zarządzenie chemioterapii</i>
Limfopenia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; <i>Zarządzenie chemioterapii</i>
Hipokaliemia	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; <i>Zarządzenie chemioterapii</i>
Gorączka neutropeniczna	S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.; S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	1 722,79	2 741,60	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Infekcja dolnych dróg oddechowych	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	3 476,00	5 531,63	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	1 830,00	2 912,22	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Zmęczenie	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	<i>Zarządzenie chemioterapii</i>
Mdłości	F46 Choroby jamy brzusznej	1 830,00	2 912,22	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Wymioty	F46 Choroby jamy brzusznej	1 830,00	2 912,22	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Encefalopatia	A58 – Encefalopatia	2 451,00	3 209,81	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Niskie ciśnienie (hipotensja)	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny;

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Źródło
				Zarządzenie chemioterapia
Gorączka (pyreksja)	S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.; S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	1 722,79	2 741,60	Zarządzenie leczenie szpitalne
Zmniejszona liczba białych krwinek	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia / leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	74,92	Parametr kliniczny; Zarządzenie chemioterapia

W celu oszacowania całkowitych kosztów leczenia działań niepożądanych, pomnożono odsetki częstotliwości występowania zdarzenia niepożądanego dla określonej terapii przez przypisany koszt, a następnie zsumowano i przypisano jako koszt przypadający na chorego w ramieniu interwencji bądź komparatora. Odsetki działań niepożądanych przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*.

3.1. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W przypadku komparatorów, które są dostępne w ramach *Programu lekowego B.12.FM*, należy wziąć pod uwagę koszt kwalifikacji do leczenia rozliczanego według świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* na podstawie *Zarządzenie programy lekowe*. Ze względu na fakt, że dla wszystkich tych substancji dostępnych w ramach programu lekowego możliwe jest rozliczenie wskazywanego świadczenia, założono, że analogiczny koszt będzie rozliczany również w ramieniu interwencji.

Tabela 26.

Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	338	459,90

3.2. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że monitorowanie w *Programie lekowym* będzie rozliczane za pomocą ryczałtu za diagnostykę. Po porównaniu podobieństwa świadczeń monitorowania aktualnych terapii z *Programie Lekowym B.12.FM* i długości trwania leczenia terapii, założono, że

najbardziej podobnym kosztem w ramach rozliczenia monitorowania leczenia LONK będą świadczenia: *B.12 Leczenie chłoniaków złośliwych w zależności od substancji, tj. Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia i Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii rok terapii.*

Przyjęto, że terapie uwzględnione w ramach komparatorów, dostępne w ramach programu lekowego rozliczane będą zgodnie z ryczałtem za diagnostykę na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Tak więc leczenie z wykorzystaniem schematów Pola+BR oraz Taf+len będzie monitorowane zgodnie z określonymi świadczeniami - *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia i Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii rok terapii*. Dla terapii CAR-T przyjęto produkt rozliczeniowy *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem – monitorowanie terapii*.

Koszty wymienionych świadczeń są pokazane w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny) oraz koszt na cykl w modelowaniu

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia	5.08.08.0000102	2 528,5	3 440,44	78,17
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii rok terapii	5.08.08.0000116	1 112,64	1 513,93	65,94
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem – monitorowanie terapii	5.08.08.0000174	4 780	6 503,98	124,65

Koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym) oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii 1j*. Przyjęto, iż świadczenie: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii,*

będzie rozliczanie w związku z monitorowaniem chorego raz na dwa miesiące w trakcie trwania chemioterapii. Założenie zostało oparte na średniej częstotliwości określonej w szczegółach realizacji świadczenia w *Zarządzeniu w chemioterapii 1j*, tj. *nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące*.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględniony koszt monitorowania chorych.

Tabela 28.
Koszt monitorowania w chemioterapii

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,40	370,61	7,10

3.3. Koszt opieki paliatywnej

W analizie przejęto, że chorzy przez ostatnie dni życia będą otrzymywać opiekę paliatywną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*, z raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* przyjęto średni czas pobytu w hospicjum, który wynosi 13 dni. W analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 703,13 PLN. Koszt ten jest uwzględniony w modelu jako koszt jednorazowy i jest stosowany do odsetka nowych zgonów w każdym cyklu modelu.

3.4. Koszty leczenia wspomagającego

W analizie uwzględniono także koszty leczenia wspomagającego. Ze względu na brak dokładnych danych literaturowych związanych z polską praktyką kliniczną, w celu oszacowania kosztu leczenia wspomagającego oparto się na zużyciu zasobów określonych w modelu globalnym, które to uwzględniają dane z submisji NICE dla leków stosowanych w leczeniu DLBCL – *NICE TA306* oraz *Dane od Wnioskodawcy*. Dla obu stanów w modelu globalnym – progresji oraz przeżycia wolnego od progresji określono zużycie zasobów oraz świadczeń. Leczenie wspomagające w stanie PFS modelowane jest zgodnie ze zużyciem zasobów stosowanych po terapii na podstawie analizy dla Piksantronu [*NICE TA306*]. Koszty

leczenia wspomagającego w stanie PFS naliczane są więc dopiero po zakończeniu aktywnej terapii (jeśli chory znajduje się jeszcze w stanie przed progresją choroby).

W celu wyceny świadczeń związanych z wizytami u specjalistów, tj. wizyty u onkologa, hematologa, radiologa, internisty czy pielęgniarki brano pod uwagę *Zarządzenie opieka ambulatoryjna*. Wizytom specjalistów radiolog, onkolog, hematolog, internista przyporządkowano świadczenie *W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu*. Natomiast wizytom pielęgniarki, pielęgniarki rejonowej oraz pielęgniarki specjalistycznej przyporządkowano świadczenie *PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1*.

Badania krwi wyróżnione w modelu globalnym (morfologia, poziom dehydrogenazy mleczanowej LDH, markery funkcji wątroby oraz nerek, immunoglobuliny oraz poziom fosforanu nieorganicznego) zostały uwzględnione biorąc pod uwagę częstotliwości na podstawie raportu *NICE TA306*. Założono przy tym, że konkretne badania mogą być wykonywane razem i możliwe będzie ich sumaryczne rozliczenie według wyceny *W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu*.

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę świadczeń uwzględnionych w szacowaniu kosztu wizyt i badań diagnostycznych krwi.

Tabela 29.

Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt oraz badań diagnostycznych z krwi uwzględnione w niniejszej analizie

Nazwa	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44,00	69,64
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00	118,71
PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1	5.34.00.0000011	17	26,91

Aby wycenić dzień hospitalizacji, oparto się na świadczeniu *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie z Zarządzenie chemioterapia* dla dni 1-3, ponieważ zużycie zasobów jest mniejsze niż 4 dni. W ramach analizy wrażliwości wzięto pod uwagę koszt *hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie z Zarządzenie chemioterapia* dla dni 1-3.

Wycenę punktową oraz koszt dla płatnika przedstawiono w tabeli .

Tabela 30.
Świadczenie dotyczące hospitalizacji chorego

Nazwa	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	5.08.05.0000170	686	950,32
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	5.08.05.0000171	557,02	771,65

Dodatkowo dokonano także wyceny badania tomografii komputerowej, szacując średni koszt świadczeń wymienionych w *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. Wartość najmniejszą (TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego) oraz największą (TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym) włączono do analizy wrażliwości. Uwzględnione świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000095	320	432,97
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000071	415	561,51
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000096	233	315,26
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000115	274	370,73
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000097	436	589,92
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000116	481	650,81
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000073	491	664,34
TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000099	424	573,69
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego – analiza wrażliwości - minimum	5.03.00.0000070	192	259,78

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym – analiza wrażliwości - maksimum	5.03.00.0000117	564	763,11
Średni koszt (analiza podstawowa)			518,21

Aby oszacować koszt leczenia wspomagającego (wizyt oraz badań krwi) w stanie przed progresją PFS oraz po progresji choroby PD, wykorzystano wycenę świadczeń oraz średnią liczbę zasobów w ciągu cyklu na podstawie raportu *NICE TA306*.

Wyceny świadczeń, zużycie zasobów w zależności od stanu (stan przed progresją w trakcie aktywnej terapii; stan przed progresją, ale po zakończeniu aktywnej terapii, PD to stan po progresji) oraz wycenę stanu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Roczna częstotliwość stosowania świadczeń w zależności od stanu zdrowia

Kategoria świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Zużycie zasobów stan przed progresją w trakcie aktywnej terapii	Zużycie zasobów stan przed progresją, ale po zakończeniu aktywnej terapii	Zużycie zasobów dla stanu po progresji PD
Pobyt w ośrodku stacjonarnym	539,51	39,00	9,80	0,00
Pobyt w ośrodku opieki dziennej	539,51	14,60	3,70	24,40
Pobyt w hospicjum domowym	87,63	60,90	22,20	121,70
Pobyt w hospicjum stacjonarnym	539,51	0,70	0,20	12,10
Wizyta u onkologa	69,64	22,40	6,10	4,60
Wizyta u hematologa	69,64	13,30	5,60	15,70
Wizyta u radiologa	69,64	21,83	4,33	0,03
Wizyta pielęgniarki	26,91	57,10	17,90	2,10
Wizyta pielęgniarki specjalistyczna	26,91	8,70	2,20	32,60
Wizyta internisty	69,64	26,23	6,63	43,07
Wizyta pielęgniarki rejonowej	26,91	19,60	5,00	52,20
Tomografia komputerowa	518,21	4,00	4,00	0,00
Dzień hospitalizacji w hematologii	950,32	3,20	3,20	2,70
Wizyty w ramach konsultacji medycyny paliatywnej (poradnia paliatywna)	88,37	0,00	0,00	17,30
Diagnostyka	118,71	43,40*	43,40*	13,00**

ALLOGENICZNE PRZESZCZEPIENIE KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Koszt przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczeń (S22 - *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* i S23 - *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*) z Zarządzenie leczenie szpitalne oraz wycenie punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*.

W niniejszej analizie przyjęto, iż w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba spokrewniona z chorym, wykonuje się badanie zgodności tkankowej, natomiast w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba niespokrewniona z chorym, realizowane są procedury doboru dawcy niespokrewnionego i/lub dawcy haploidentycznego. Uwzględniając wycenę z *Informatora o umowach NFZ* wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej.

Na podstawie danych *Poltransplant 2023* opisujących zasady rozliczania tych świadczeń i *Poltransplant 2020*, określono koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego.

Koszty oraz uwzględnienie świadczeń dotyczących zgodności tkankowej bądź poszukiwania dawcy zostały zważone odsetkami odpowiednich przeszczepieniu.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 33.

Koszty przeszczepienia alloHSCT w analizie podstawowej – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Liczba hospitalizacji - 2020	Średni ważony koszt NFZ (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych					
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	5.51.01.0016022	131 068,00	151	361 441,77	372 250
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	5.51.01.0016023	262 079,00	364		

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Liczba hospitalizacji - 2020	Średni ważony koszt NFZ (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych					
Badanie zgodności tkankowej	11.1210.052.12	704,01	n/a	206,42	
Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych	n/d	15 000,00	n/a	10 601,94	

Dodatkowo, w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wartości minimalne i maksymalne dla allogenicznego przeszczepienia komórek. Dla wariantu minimalnego wzięto pod uwagę koszt świadczenia *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA z Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz *Badanie zgodności tkankowej* na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Ta kwota wynosi 212 010,78 PLN.

Dla wariantu maksymalnego obrano koszt *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego z Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz *Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych*. Ta kwota wynosi 438 516,62 PLN.

RADIOTERAPIA PALIATYWNA

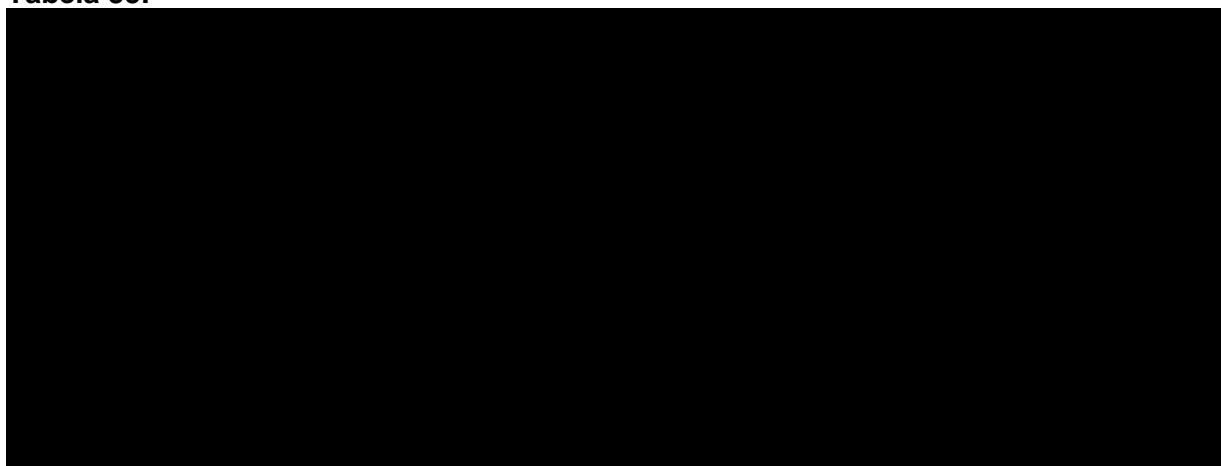
Koszt radioterapii paliatywnej oszacowano na podstawie wyceny punktowej *Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją* i *Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana z Zarządzenie leczenie szpitalne* oraz wycenie punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*.

Tabela 34.

Koszty radioterapii paliatywnej – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Średni koszt NFZ (PLN)
Radioterapia paliatywna				
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	5.07.01.0000059	2 812	3 649,87	4 129,46
Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	5.07.01.0000060	3 551	4 609,06	

Tabela 35.



3.6. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych odstępach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/12 populacji po upływie 1 miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy terapii, w drugim roku koszt od 13 do 24 miesiąca terapii w modelu.

Tabela 36.

Krzywa modelowania kosztów (PLN)

miesiąc	odsetek chorych włączanych w miesiącu	Liczba możliwych miesięcy leczenia w 1 roku
1	8,3%	12
2	8,3%	11

miesiąc	odsetek chorych włączanych w miesiącu	Liczba możliwych miesięcy leczenia w 1 roku
3	8,3%	10
4	8,3%	9
5	8,3%	8
6	8,3%	7
7	8,3%	6
8	8,3%	5
9	8,3%	4
10	8,3%	3
11	8,3%	2
12	8,3%	1

W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono okres w ciągu roku, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające równomierną zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku. Kolejne kolumny reprezentują liczbę miesięcy roku w jakich teoretycznie leczy się chory w przykładowym 1 roku horyzontu czasowego analizy. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1 roku terapii. Średni roczny koszt leczenia chorego został policzony jako średnia ważona odsetka zaprezentowanego w 2 kolumnie powyższej tabeli i kosztu zaprezentowanego dla odpowiedniego roku leczenia.

3.6.1. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w ujęciu 2-letnim, tj. horyzoncie analizy zaprezentowano w tabelach poniżej

Tabela 37.

Średnie koszty terapii LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez RSS

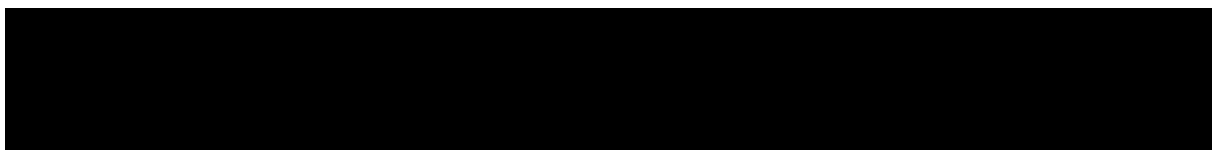


Tabela 38.

Średnie koszty terapii LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z RSS



Tabela 39.

Średnie koszty leku LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez RSS

Tabela 40.

Średnie koszty leku LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z RSS

Tabela 41.

Średnie koszty terapii Pola+BR w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

	1 rok	2 rok
w 1. roku	244 846,20	34 925,49
w 2. roku	n/d	244 846,20

Tabela 42.

Średnie koszty terapii Tafa+len w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

	1 rok	2 rok
w 1. roku	268 316,19	67 189,40
w 2. roku	n/d	268 316,19

Tabela 43.

Średnie koszty terapii R-GemOx w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

	1 rok	2 rok
w 1. roku	117 711,77	21 184,50
w 2. roku	n/d	117 711,77

Tabela 44.

Średnie koszty terapii Tisa-cel w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

1 rok	2 rok
-------	-------

w 1. roku	1 467 532,36	24 221,45
w 2. roku	n/d	1 467 532,36

Tabela 45.

Średnie koszty terapii Axi-cel w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

	1 rok	2 rok
w 1. roku	1 503 597,88	24 221,45
w 2. roku	n/d	1 503 597,88

3.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet				
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	
Parametry kosztowe				
Cena zbytu netto Zynlonta® bez RSS (PLN)		n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
		n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
Koszty	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej				
Parametry dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

3.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

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

3.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej, oszacowano zakładając, że przybliżeniem tych wydatków mogą być prognozowane wydatki uwzględniające leczenie prognozowanej populacji docelowej właściwej dla pierwszego roku refundacji, tj. od stycznia 2025 r. do grudnia 2025 r. W obliczeniach dodatkowo przyjęto udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego dla pierwszego roku refundacji - stycznia 2025 r. do grudnia 2025 r. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 294,4 mln PLN.

Zgodnie danymi NFZ, wielkości kontraktów dla 2023 r. w programie B.12.FM wyceniono na 110 mln PLN (w tym 103 mln PLN na same leki) [Informator o umowach NFZ]. Uwzględnić trzeba jednak, że prognoza populacji dla pierwszego roku obejmuje czas od stycznia 2025 r. do grudnia 2025 r., może przedstawiać populację wyższą niż wynikałoby to z wielkości kontraktów. Liczba leczonych chorych, określona pośrednio poprzez wartość zakontraktowania, w praktyce do czasu rozpoczęcia się horyzontu analizy może również wzrosnąć. Ponadto, przedstawione powyżej aktualne wydatki budżetowe oparte na scenariuszu istniejącym uwzględniają wszystkie koszty związane z leczeniem chorych z populacji docelowej – czyli również koszty leczenia poza programem lekowym (zarówno koszty chemioimmunoterapii, kolejne terapie, jak i wszystkie koszty związane z monitorowaniem i realizacją świadczeń).

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

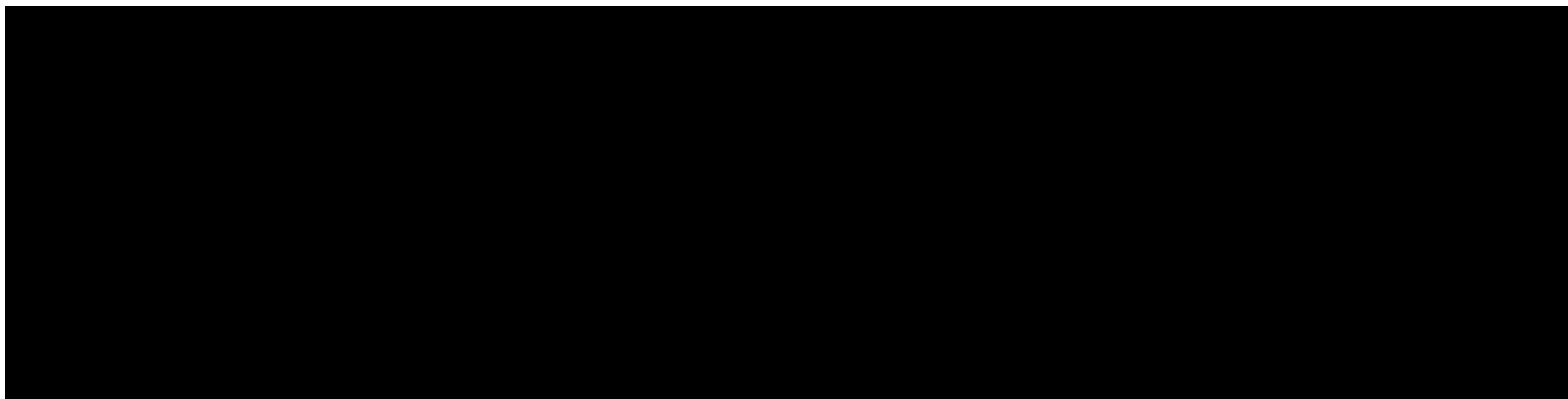
3.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 47.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące						
minimalny	252 916 609,83	265 886 865,85	258 141 639,34	277 592 245,67	5 225 029,51	11 705 379,82
prawdopodobny	296 775 724,24	311 995 195,70	302 906 843,58	325 730 444,54	6 131 119,34	13 735 248,85
maksymalny	334 346 400,90	351 492 599,49	341 253 696,60	366 966 678,54	6 907 295,70	15 474 079,05
Koszt LONK						
minimalny	0,00	0,00	25 745 116,88	45 399 103,14	25 745 116,88	45 399 103,14
prawdopodobny	0,00	0,00	30 209 663,63	53 271 913,32	30 209 663,63	53 271 913,32
maksymalny	0,00	0,00	34 034 092,01	60 015 934,70	34 034 092,01	60 015 934,70

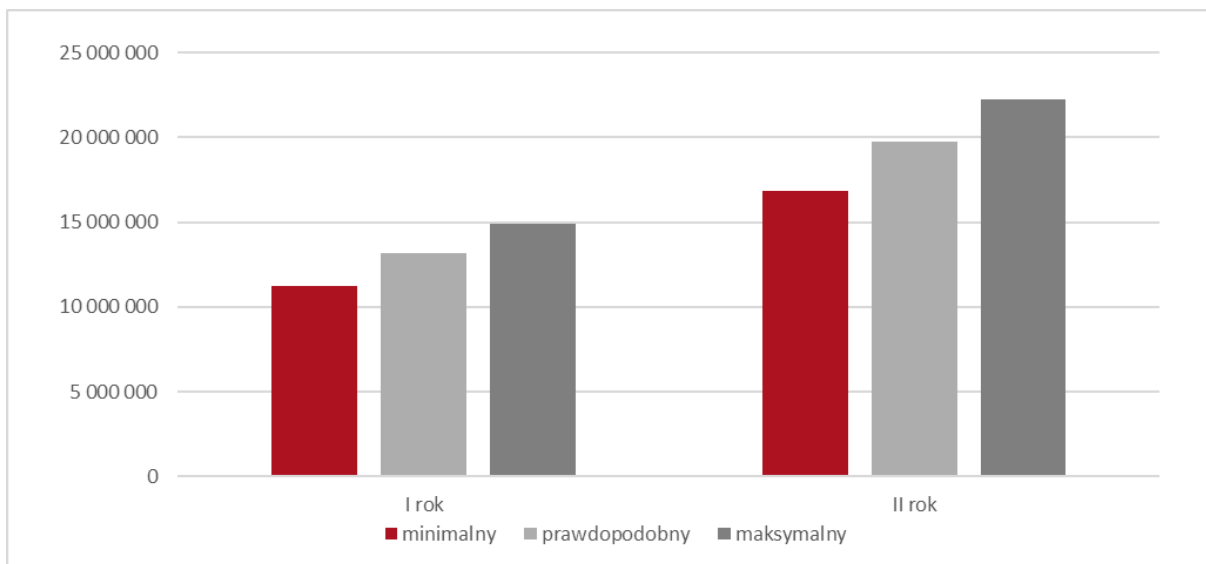
Tabela 48.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy z RSS



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

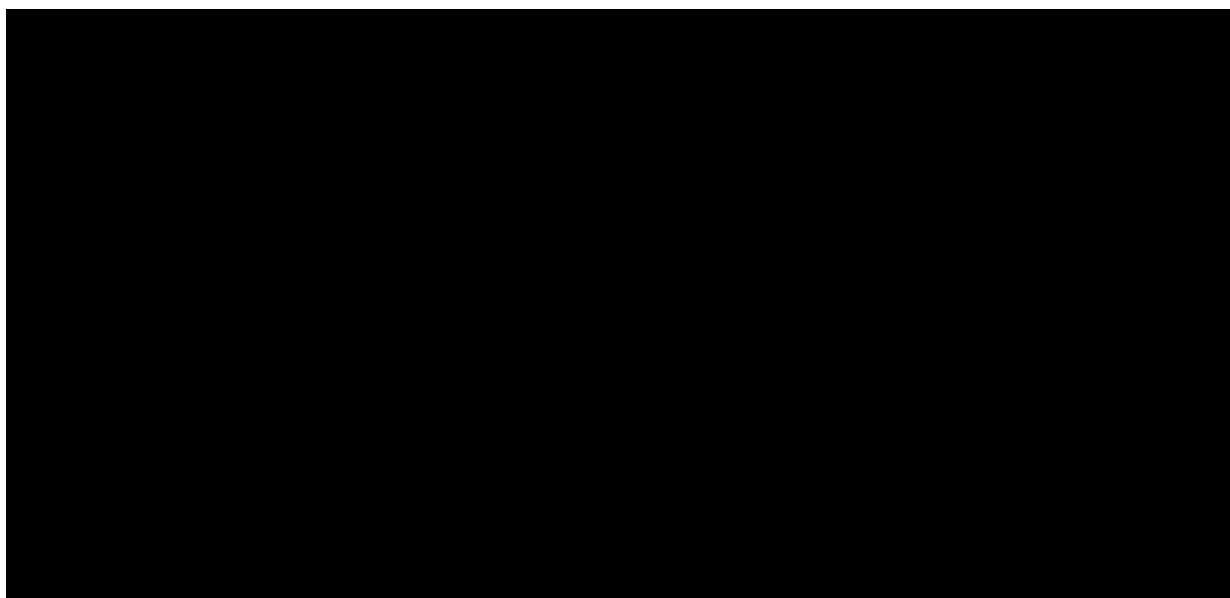
Rysunek 3.

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



Rysunek 4.

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



4. Analiza wrażliwości

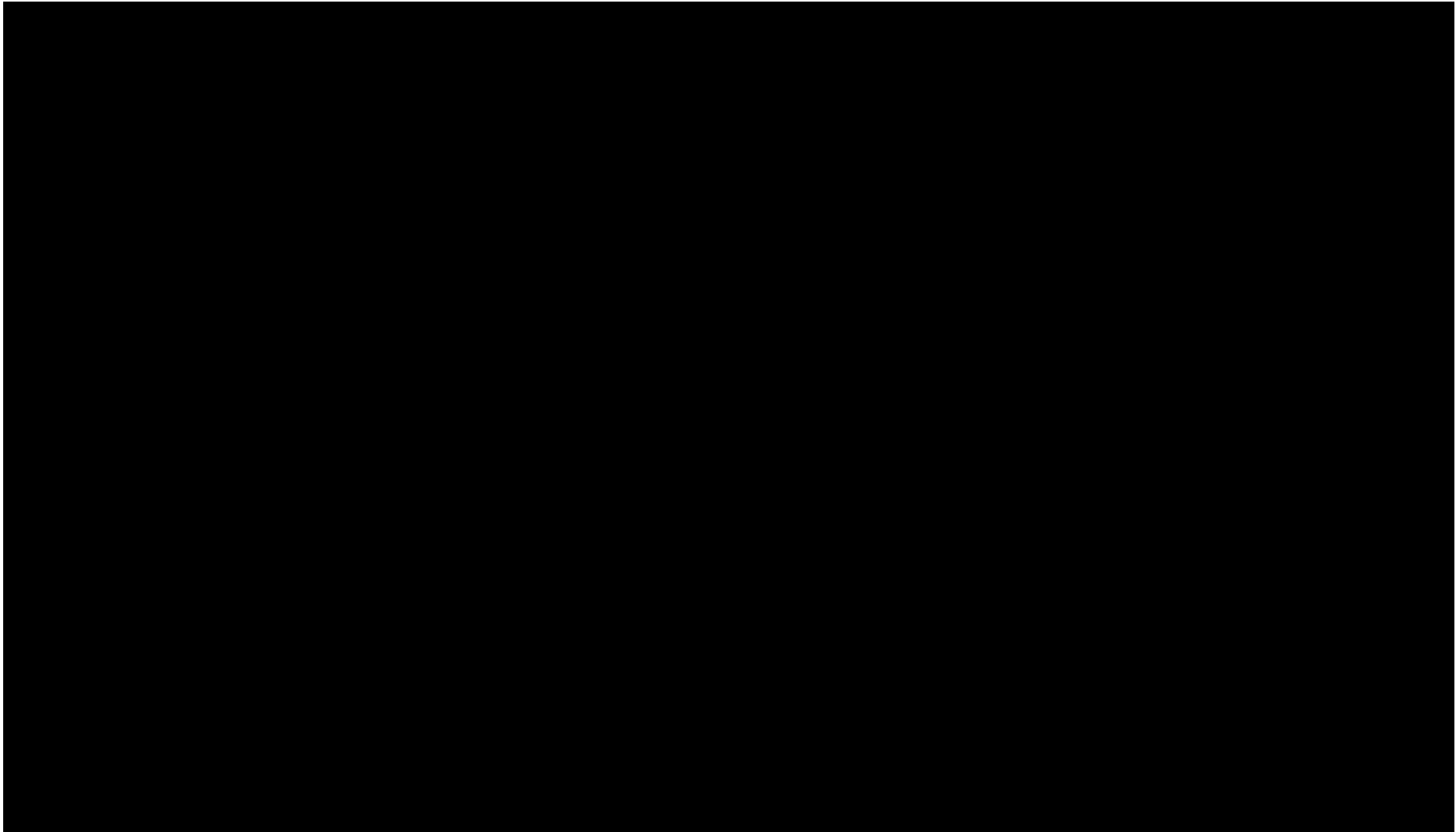
Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Opisy nowych wartości parametrów (oznaczone np. wartościami od 1 do 6) zostały przedstawione w modelu ekonomicznym.

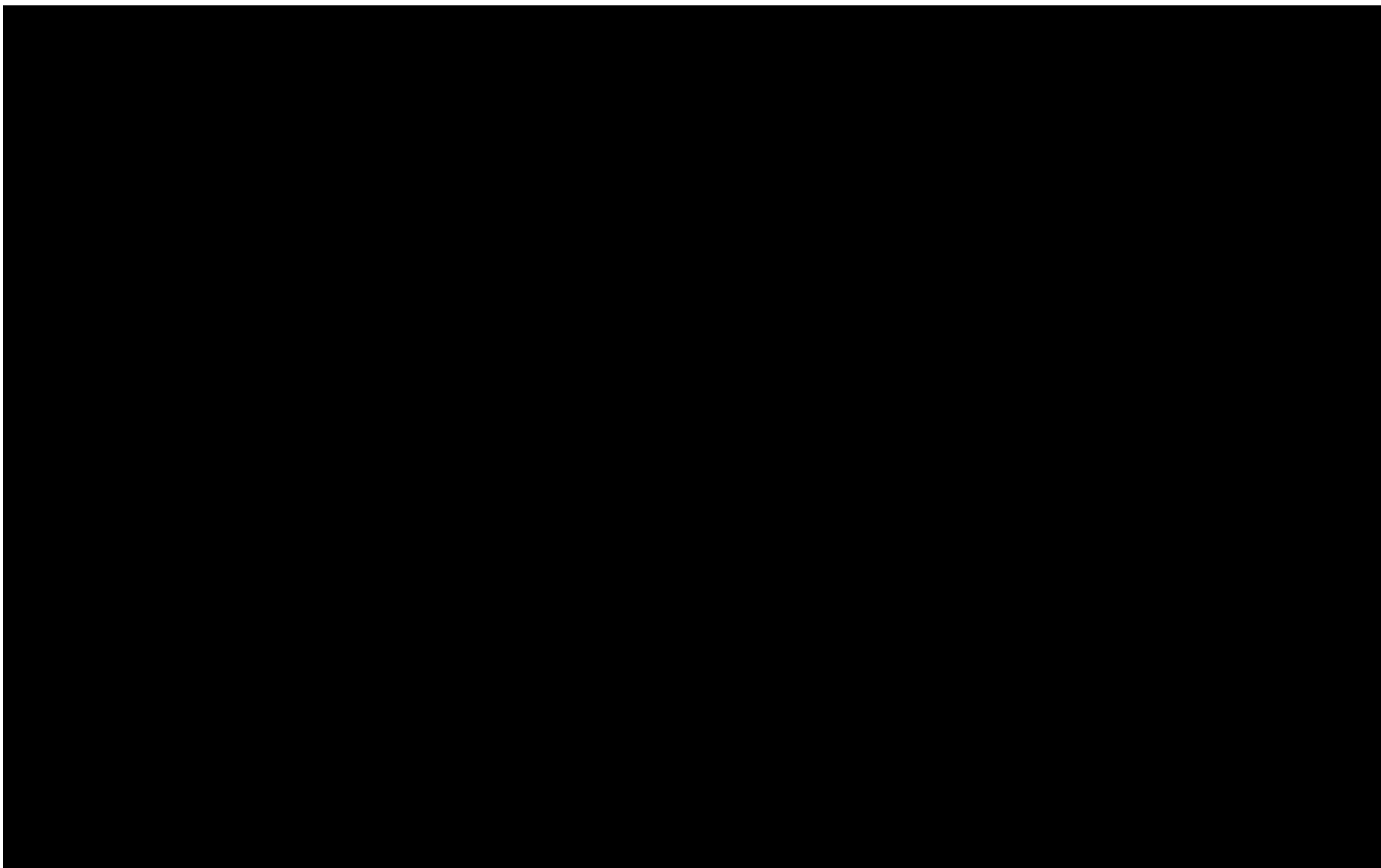
Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Tabela 49.

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego bez RSS





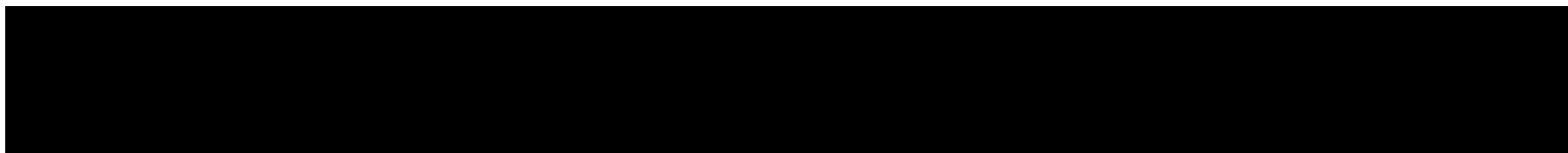
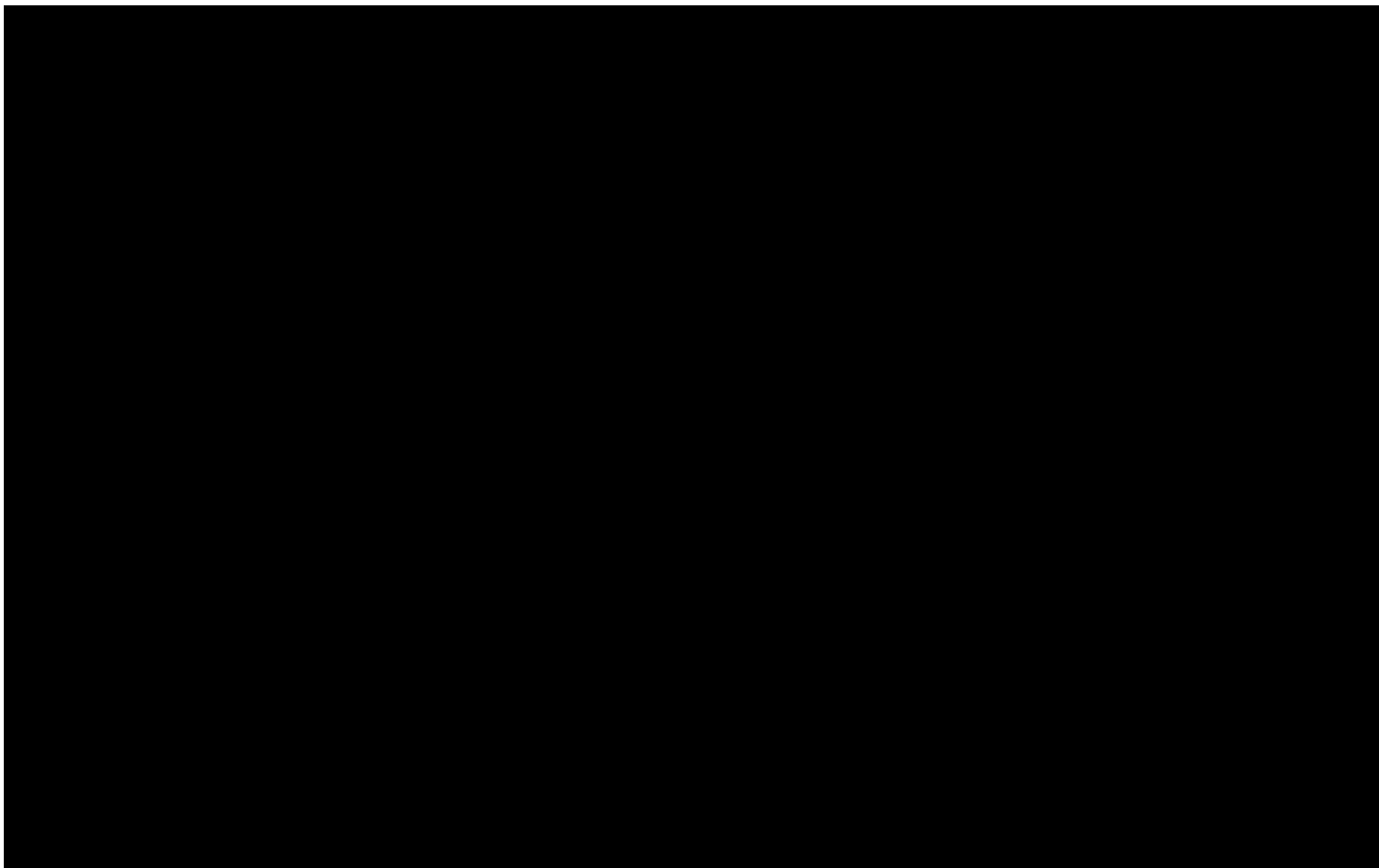
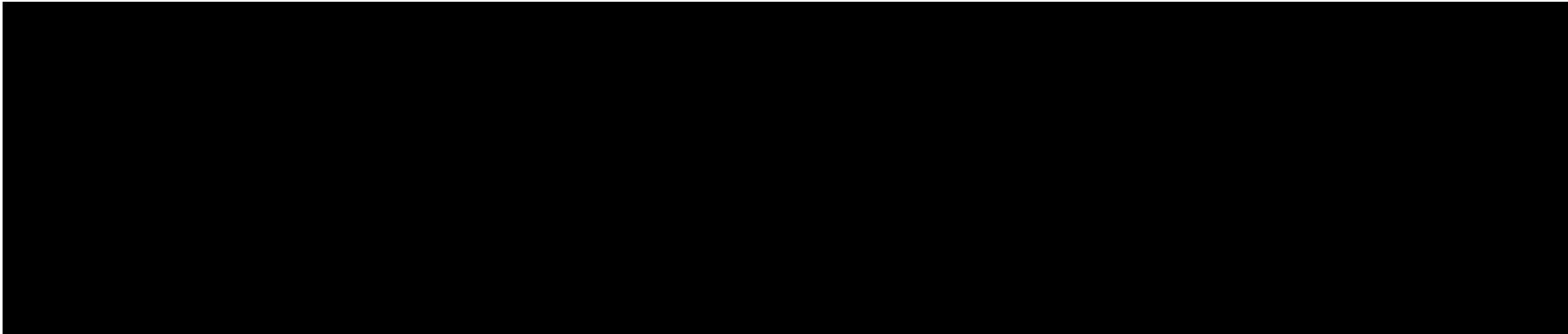


Tabela 50.
Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego z RSS





5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Lek Zynlonta® będzie przez świadczeniodawców rozliczany według zużycia pełnych fiolek leku, a nie względem zużycia miligramów, co stanowi jedyną zmianę w stosunku do obecnie finansowanych opcji terapeutycznych w omawianym wskazaniu.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu ośrodka, czy też tworzenia wytycznych określających sposób podawania leku. Może natomiast wpłynąć na wdrożenie nowego sposobu rozliczania podawanego leku.

6. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem. DLBCL stanowi jeden z naczęstszych i najbardziej agresywnych typów chłoniaków nie-Hodgkina. Dostępne opcje terapeutyczne nie przynoszą oczekiwanych efektów, gdyż nawrót choroby lub oporność na leczenie dotyka ponad 30% chorych. Opcje leczenia obejmują m.in. terapie CAR-T, CIT, terapie celowane (w tym Pola-BR i Tafa+Len) oraz leki dostępne w ramach badań klinicznych [NCCN 2024]. Ponadto, stosowane terapie charakteryzują się występowaniem częstych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności i toksyczności hematologicznej.

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

Progresywny charakter analizowanej jednostki chorobowej prowadzi do niepełnosprawności chorych. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Obecnie chorzy nie mają zagwarantowanego dostępu do skutecznej metody leczenia przez co koszty

społeczne są eskalowane. Refundacja lonkastuksymabu tezyryny pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Zynlonta® w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

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

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

Tabela 51.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	

Warunek	Wartość
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

7. Ograniczenia

[REDACTED]

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [REDACTED]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 9.1.

[REDACTED]

Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne (a) i (b), Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie programy lekowe*].

Koszt interwencji i komparatorów w analizie jest szacowany na podstawie modelowania *Analizy ekonomicznej*, a więc wszystkie ograniczenia opisane w *Analizie ekonomicznej* dotyczące modelowania są również ograniczeniami niniejszej analizy.

[REDACTED]



Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) do *finansowania w ramach programu lekowego*.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego

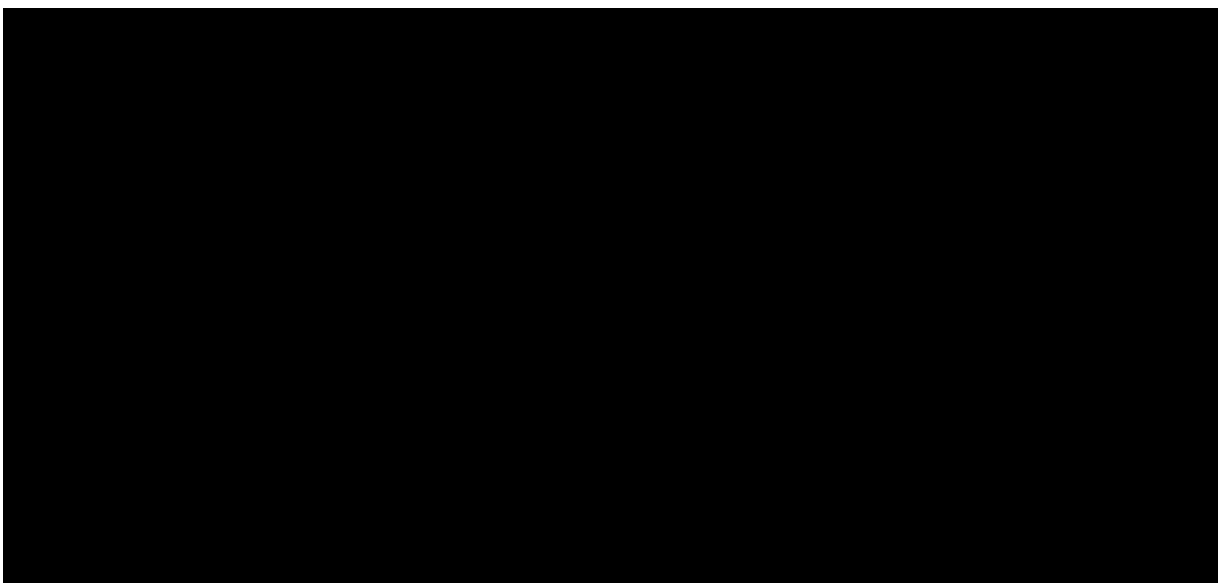
Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

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

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

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

Oszacowanie populacji



*wielkość stanowiąca pełny potencjał rynkowy leku wnioskowanego wskazania refundacyjnego

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie przy pomocy chemo/chemioimmunoterapii, czy lekami dostępnymi w ramach programu lekowego, tj. leczenia polatuzumabem wedotyiny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola+BR), tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-len) oraz terapiami CAR-T (Axi-cel, Tisa-cel) teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Zynlonta®.



W konsekwencji finansowanie leku Zynlonta® zapewni dorosłym chorym z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po

≥2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

W wariancie bez uwzględnienia RSS wyniki wskazują na wydatki dla płatnika publicznego w analizowanym horyzoncie analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy są zbliżone oraz spójne z wydatkami w perspektywie NFZ.

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

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

9. Załączniki

9.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Zynlonta® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją lonkastuksymabu tezyryny może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Zynlonta® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby tą samą nazwę międzynarodową, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 52.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 3.8.

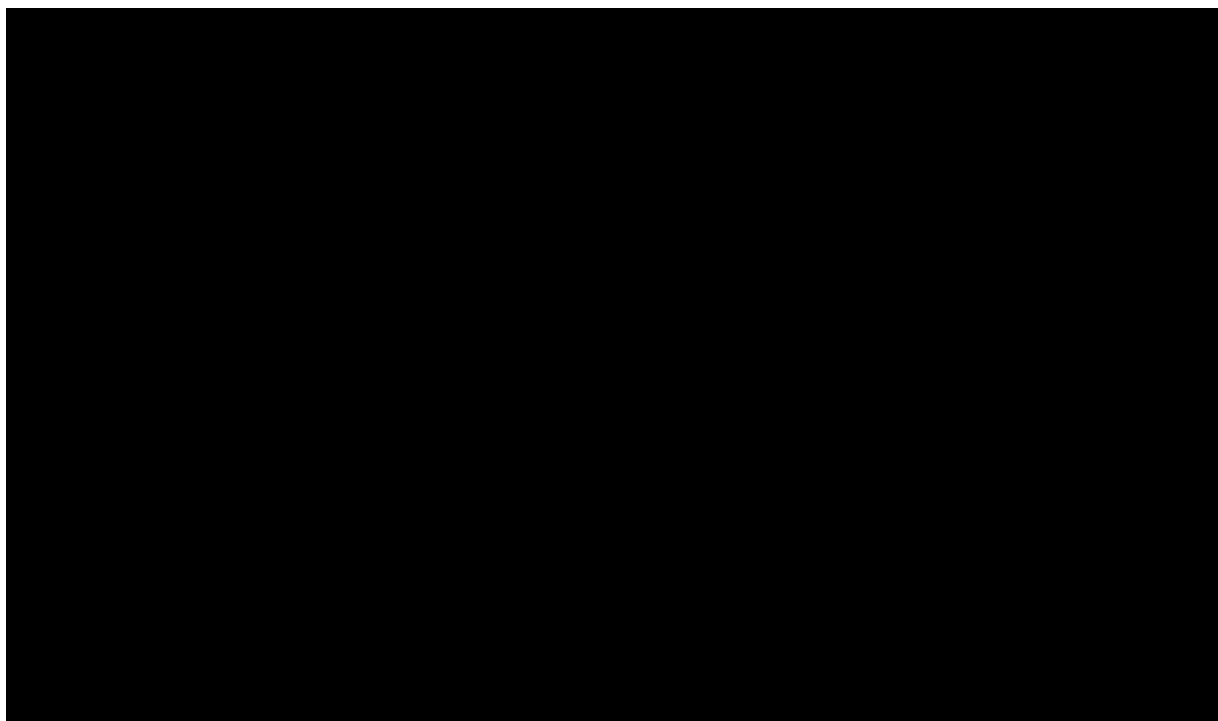
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 3.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 3.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 3.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 3.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 3.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 3.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 3.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 3.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 3.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 0.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 7.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 9.1.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), 	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
13.1.	<p>Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 9.1.

9.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 53.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)



10. Spis tabel




















Tabela 1.		
		17
Tabela 2.		18
Tabela 3.		
		20
Tabela 4.		
		
		
		20
Tabela 5.		22
Tabela 6.		23
Tabela 7.		
		23
Tabela 8.		
		24
Tabela 9.		
		24
Tabela 10.	Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	25
Tabela 11.	Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie <i>Informatora o umowach NFZ</i>	27
Tabela 12.	Schemat dawkowania lonkastuksymabu tezyryny z deksametazonem	28
Tabela 13.		
		28

Tabela 14. Schematy dawkowania gemcytabiny i oksaliplatyny w skojarzeniu z rytuksymabem	29
Tabela 15. Schematy dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z chemioterapią	29
Tabela 16. Schematy dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem.....	30
Tabela 17. Intensywność podawanych dawek leków uwzględnionych w analizie podstawowej.....	32
Tabela 18. Ceny leków z katalogu A1 uwzględnione w analizie (PLN)	34
Tabela 19. Ceny leków z katalogów B i C uwzględnione w analizie (PLN)	35
Tabela 20. Koszty leków (PLN) uwzględnione w analizie podstawowej w przeliczeniu na miligram (średnia ważona dla wszystkich prezentacji)	39
Tabela 21. Koszty substancji podawanych w schemacie wraz z technologią wnioskowaną oraz w schemacie komparatora (koszty w przeliczeniu na fiolkę w PLN) uwzględnione w analizie wrażliwości	40
Tabela 22. Koszt podania leków uwzględniony w analizie.....	41
Tabela 23. Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	42
Tabela 24. Koszt podania leków CAR – T	43
Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie	43
Tabela 26. Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	45
Tabela 27. Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny) oraz koszt na cykl w modelowaniu.....	46
Tabela 28. Koszt monitorowania w chemioterapii	47

Tabela 29. Świadczenia dotyczące rozliczania wizyt oraz badań diagnostycznych z krwi uwzględnione w niniejszej analizie.....	48
Tabela 30. Świadczenie dotyczące hospitalizacji chorego	49
Tabela 31. Świadczenia wykorzystane do oszacowania kosztu badania tomografii komputerowej.....	49
Tabela 32. Roczna częstotliwość stosowania świadczeń w zależności od stanu zdrowia.....	50
Tabela 33. Koszty przeszczepienia alloH SCT w analizie podstawowej – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ.....	52
Tabela 34. Koszty radioterapii paliatywnej – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ	53
Tabela 35. [REDACTED]	54
Tabela 36. Krzywa modelowania kosztów (PLN)	54
Tabela 37. Średnie koszty terapii LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez RSS.....	55
Tabela 38. Średnie koszty terapii LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z RSS	55
Tabela 39. Średnie koszty leku LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez RSS	56
Tabela 40. Średnie koszty leku LONK w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z RSS.....	56
Tabela 41. Średnie koszty terapii Pola+BR w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	56
Tabela 42. Średnie koszty terapii Tafa+len w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	56

Tabela 43. Średnie koszty terapii R-GemOx w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	56
Tabela 44. Średnie koszty terapii Tisa-cel w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	56
Tabela 45. Średnie koszty terapii Axi-cel w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	57
Tabela 46. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet	58
Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez RSS	61
Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy z RSS.....	61
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.....	64
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego z RSS.....	66
Tabela 51. Aspekty społeczne i etyczne.....	70
Tabela 52. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	75
Tabela 53. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	78

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	16
Rysunek 2. [REDACTED]	19
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez RSS.....	62
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z RSS.....	62

12. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Al-Hamadani 2015	Al-Hamadani M., Habermann T. M., Cerhan J. R. i in., <i>Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011</i> , American journal of hematology, 90(9), 790-795, 2015
Analiza ekonomiczna	Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza ekonomiczna, MAHTA 2023
Analiza kliniczna	Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza kliniczna, MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023
AWA Kymriah	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) Nr: OT.4331.38.2020
AWA Yescarta	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) Nr: OT.4331.53.2020
Bray 2018	Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., I in. <i>Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries</i> . CA Cancer J Clin.;68(6):394-424, 2018
ChPL Kymriah®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah®
ChPL Mijuvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mijuvi®
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
ChPL Yescarta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta®
ChPL Zynlonta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zynlonta®
Ciałkowska-Rysz 2018	Ciałkowska-Rysz A., <i>Kto i kiedy powinien być objęty badaniem paliatywną?</i> 2018
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz danych dotyczących skuteczności, użyteczności oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii, uwzględnione w modelowaniu
Dane GUS	Sytuacja demograficzna Polski do roku 2022, strona internetowa: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-roku-2022,40,3.html# (data dostępu 16.09.2023)
Dane KRN	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów KRN</i> , strona internetowa: https://onkologia.org.pl/pl/raporty (data dostępu: 14.10.2023)
Dane NFZ – Średni koszt rozliczenia	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do styczeń 2024 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (03.2022 - 01.2024 r.)
Informator o umowach NFZ	https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (Dostęp: 29.09.2023)
Mounier 2013	Mounier N., el Gnaoui T., Tilly H. i in., <i>Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial.</i> , <i>Haematologica</i> . 2013 Nov;98(11):1726-31.
NCCN 2024	<i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 1.2024 – January 18, 2024</i>
NICE TA306	National Institute of Health and Care Excellence, <i>Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma</i> , 26 February 2014
Orphanet 2023	Orphanet. Diffuse large B-cell lymphoma.: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=544 (data dostępu 31.10.2023 r.)
Poltransplant 2023	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant", <i>Poltransplant Biuletyn Informacyjny</i> , Nr 1(32) 2023, ISSN 1428-0825
Program lekowy B.12.FM	Program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (ICD-10: C82, C83, C85) regulowany załącznikiem B.12.FM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.
Przetargi	Strony: https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/ , https://platformazakupowa.pl/ ; https://usk-wroc.logintrade.net ; https://e-propublico.pl/ . Data ostatniego dostępu: 13.05.2024
PTOK 2020	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2020, 6(A), 411-438.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G., <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . <i>N Engl J Med</i> ;384:842-858, 2021
Singh 2018	Singh R., Dubey A., Rathore A., i in., <i>Diffuse large B-Cell lymphoma-review</i> . <i>J Med Sci</i> ;38:137-43, 2018

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sprawozdanie NFZ 2023	Załącznik IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie chemioterapia 1j	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 143/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowych