

ANALIZA EKONOMICZNA



**AKSYKABTAGEN CYLOLEUCEL (YESCARTA®) STOSOWANY
W DRUGIEJ LINII LECZENIA CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH
KOMÓREK B (DLBCL) I CHŁONIAKA O WYSOKIM STOPNIU
ZŁOŚLIWOŚCI Z KOMÓREK B (HGBL) U PACJENTÓW
KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO PRZESZCZEPIENIA
KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 31.10.2023

W dniu 26 kwietnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.14.2024.4.MC dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa.....	16
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty.....	18
2.9. ██████████	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu.....	20
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości.....	20
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Efektywność interwencji	23
3.3. Bezpieczeństwo.....	37
3.4. Użyteczności	38
3.5. Zużycie zasobów	44
3.6. Koszty.....	55
4. WYNIKI	108
5. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	111
5.1. Wyniki ██████████	111
5.2. Wyniki ██████████	114
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	119
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	119
6.2. Wyniki.....	120

7. WALIDACJA	127
7.1. Walidacja wewnętrzna.....	127
7.2. Walidacja konwergencji.....	127
7.3. Walidacja zewnętrzna.....	136
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	138
9. OGRANICZENIA	139
10. DYSKUSJA	140
11. BIBLIOGRAFIA	143
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	153
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	158
ANEKS A.	161
A.1. Strategie wyszukiwania	161
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	175

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Współczynnik dobroci dopasowania (<i>Akaike Information Criterion</i>)
allo-SCT	Przeszczepienie allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Przeszczepienie autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (<i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AXI-CEL	Aksykabtagen autoleucel (<i>Axicabtagene ciloleucel</i>)
BIC	Współczynnik dobroci dopasowania (<i>Bayesian Information Criteria</i>)
BR	Skojarzenie bendamustyny i rytuksymabu
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (<i>Event-Free Survival</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HGBL	Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (<i>High Grade B-cell Lymphoma</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LEN	Lenalidomid
MCM	Model ekstrapolacji krzywych z uwzględnieniem frakcji pacjentów wyleczonych (<i>Mixture Cure Model</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
POLA	Polatuzumab wedotyny
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (<i>Standardized Mortality Ratio</i>)

- ST** Terapia standardowa
 (*Standard Therapy*)
- TAF** Tafasytamab
- TOC** Tocilizumab
- TTNT** Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia
 (*Time To Next Treatment*)

Streszczenie

• Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Yescarta® (aktykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

• Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Rozważanym komparatorem dla terapii AXI-CEL jest terapia standardowa (ST, ang. *standard therapy*).

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z ST analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Koszty oraz efekty zdrowotne zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki *partitioned survival*. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 50-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z horyzontem dożywotnym), przy uwzględnieniu cykli miesięcznych. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, progę opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienia arkusza wynikowych (m.in. ceny progowe). Dane dotyczące efektywności AXI-CEL oraz ST określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania ZUMA-7. W zakresie efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall*

survival), przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*), czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, ang. *time to next treatment*) oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Cenę preparatu Yescarta® uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty produktu Yescarta®, koszty pobrania limfocytów T, koszt kwalifikacji do PL oraz koszty podania produktu Yescarta®, koszty chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leków ST, koszty podania leków, koszty ASCT, koszty monitorowania pacjenta, koszty kolejnej linii, oraz koszty opieki terminalnej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Zakres prezentowanych rezultatów obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER). W analizie przedstawiono również ceny progowe dla AXI-CEL względem rozważanych współczynników.

Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Wnioski końcowe**

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że przy zaproponowanych przez Producenta warunkach finansowania produktu Yescarta w analizowanej populacji pacjentów (czyli dorosłych z DLBCL/HGBL, którzy kwalifikują się do ASCT i u których konieczne jest przeprowadzenie drugiej linii leczenia po wystąpieniu szybkiego nawrotu choroby) stanowi nie tylko opcję wysoce skuteczną, [REDACTED]

[REDACTED]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Yescarta® (aktykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

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

KOMPARATORY

Terapia standardowa (ST, ang. *standard therapy*).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej [2], w której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy klinicznej [2] odnaleziono jedno badanie randomizowane III fazy (ZUMA-7) umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL z terapią standardową (ST) w leczeniu dorosłych pacjentów z DLBCL lub HGBL z opornością lub nawrotem po stosowanej w 1. linii leczenia chemoimmunoterapii.

Analiza uwzględniająca dane z najdłuższej dostępnej, ponad 47-miesięcznej mediany okresu obserwacji badania ZUMA-7 wykazała, że leczenie AXI-CEL w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów, wiążąc się z 27-procentową redukcją ryzyka zgonu [HR = 0,73 [0,54; 0,98],
- wydłużeniem czasu wolnego od zdarzeń, wiążąc się z 58-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia takiego jak progresja choroby, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub wystąpienie maksymalnej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby w 150. dniu po randomizacji (HR = 0,42 [0,33; 0,55]),
- wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, wiążąc się z 49-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie badacza (HR = 0,51 [0,38; 0,67]),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,85 [1,55; 2,21], NNT = 3 [3; 4]), całkowitej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,79 [1,42; 2,27]; NNT = 4 [3; 6]) i częściowej odpowiedzi na leczenia (RR = 1,99 [1,21; 3,26], NNT = 10 [6; 30]) [2].

Ponadto uzyskiwane odpowiedzi na leczenie miały charakter długotrwały – mediana czasu ich trwania wynosiła 41,7 mies. w porównaniu z 7,8 mies. w grupie ST [2].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie – należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów – dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności AXI-CEL w porównaniu z ST, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4] analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane ZUMA-7 porównujące bezpośrednio AXI-CEL i ST oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej nad technologiami alternatywnymi. W konsekwencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej odstąpiono od wyznaczania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla AXI-CEL nie były wyższe niż dla ST.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

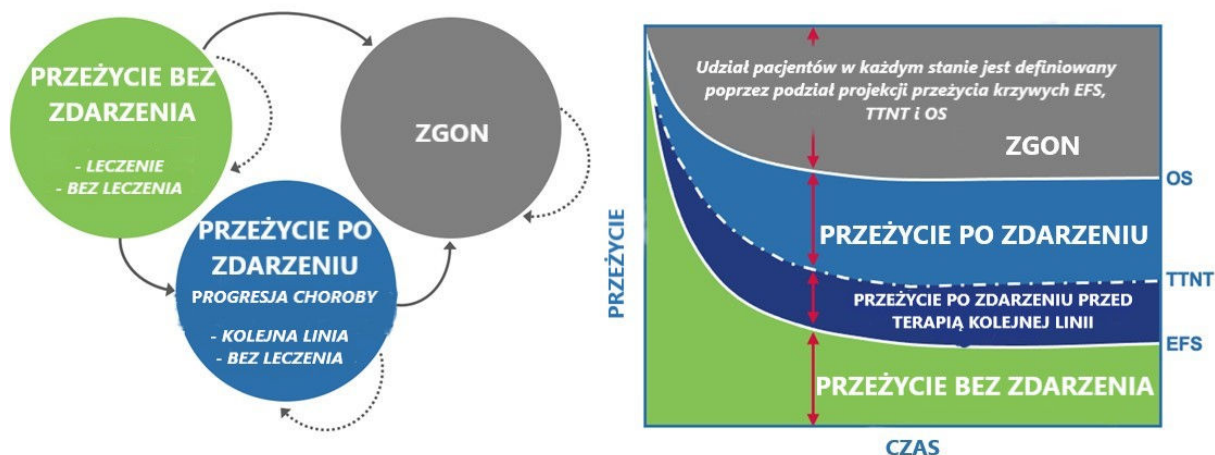
Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą AXI-CEL i ST oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym [6], który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Globalny model ekonomiczny został zbudowany w formie trójstanowego modelu typu czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*). Uwzględnione trzy stany zdrowia to: przeżycie bez zdarzenia (zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby, rozpoczęcia nowej terapii chłoniaka lub zgonu), przeżycie po zdarzeniu i zgon. Przejścia do każdego z tych trzech stanów następują w przypadku progresji choroby lub rozpoczęcia kolejnej linii terapii (określone przez krzywe EFS (ang. *event-free survival*) i TTNT(ang. *time to next treatment*)) lub zgonu (krzywa OS, ang. *overall survival*). Część kohorty doświadczająca zdarzenia EFS, które nie jest zgonem, ma uchwycony status po zdarzeniu w odniesieniu do stosowania terapii kolejnej linii określony przez krzywą TTNT. Na schemacie poniżej (Rysunek 1) przedstawiono strukturę koncepcyjną modelu.

Rysunek 1.
Schemat modelu



Na schemacie powyżej po prawej stronie przedstawiono metodę implementacji modelu czasu podzielonego, szacując zajęcie przez pacjenta danego stanu zdrowia poprzez dezagregację sekwencyjnych krzywych zdarzeń. Po lewej stronie przedstawiono natomiast podstawowe przejścia w modelu. W zależności od dostępności danych, stan po zdarzeniu może być zdezagregowany przy użyciu krzywej czasu do rozpoczęcia następczej linii leczenia (TTNT), aby oszacować opóźnienia w rozpoczęciu terapii kolejnej linii w odniesieniu do czasu wystąpienia progresji choroby. W ramach poszczególnych stanów zdrowia uwzględniono ponadto status stosowania leczenia lub jego braku [6].

Wybór uwzględnienia w strukturze modelu EFS zamiast przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) wynikał z dwóch czynników. Po pierwsze, EFS jest pierwszorzędownym punktem końcowym badania klinicznego ZUMA-7. Po drugie, ze względu na ciężki charakter choroby, powszechną praktyką jest rozpoczynanie kolejnej linii terapii już u pacjentów, dla których najlepszą odpowiedzią na zastosowane leczenie jest stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*). Ponadto zgodnie z opinią klinicystów uzyskaną w trakcie konstruowania oryginalnego modelu, w rozważanym przypadku jakość życia pacjentów z SD może być równie niska, jak dla pacjentów z progresją choroby (PD, ang. *progressive disease*), ponieważ zarówno pacjenci z SD, jak i z PD, rozpoczynają kolejną linię leczenia z podobnymi wyzwaniem, oczekiwaniami i skutkami zdrowotnymi [6].

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT)

- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (produkt leczniczy Yescarta®, aktykaptagen cyloleucel) stosowanej w ramach PL z terapią standardową (ST, ang. *standard therapy*; w pliku obliczeniowym analizy ST przez autorów pliku zostało oznaczone jako SoC, ang. *standard of care*). Terapia standardowa obejmuje – chemoimmunoterapię oraz ASCT, przy czym chemoimmunoterapię stanowiły poniższe schematy:

- schemat złożony z rytuksymabu, deksametazonu oraz cisplatyny (R-DHAP),
- schemat złożony z rytuksymabu, metyloprednizolonu, cisplatyny i cytarabiny (R-ESHAP),
- schemat złożony z rytuksymabu, gemcytabiny, deksametazonu i cisplatyny lub karboplatyny (R-GDP),
- schemat złożony z rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny i etopozydu (R-ICE).

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [4], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (katalog chemioterapii) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki przez płatnika publicznego i pacjentów. Jedynie deksametazon w formie doustnej refundowany jest w ramach wykazu otwartego (patrz rozdz. 3.6), jednakże wartość odpłatności pacjenta dla tego leku w porównaniu z całościowymi kosztami wykorzystanymi w analizie jest znikoma i nie została uwzględniona w analizie. Założenie takie nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Z tego względu przyjęto, że przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywnotniemu (po 50 latach zgon wystąpił u 100% populacji

pacjentów). Założony horyzont czasowy jest zatem zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [3], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 10 lat (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywności.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, ang. *time to next treatment*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania klinicznego ZUMA-7 oraz ZUMA-1 (rozd.3.4).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty terapii AXI-CEL:
 - koszt produktu Yescarta,
 - koszty pobrania limfocytów T,
 - koszt kwalifikacji do PL oraz koszty podania produktu Yescarta®,
 - koszty chemioterapii limfodeplecyjnej i pomostowej przed podaniem produktu Yescarta®,
- koszty terapii standardowej:
 - koszty chemoimmunoterapii,
 - koszty podania,
 - koszty związane z ASCT,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3, 4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie długi, wobec czego w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł [7].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów

parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY/LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY/LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla odsetków (np. odsetek kobiet, odsetków określających częstość stosowania poszczególnych terapii w kolejnych liniach leczenia), prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla masy ciała, powierzchni ciała, średniej liczby cykli dla poszczególnych schematów ST i średniego kosztu monitorowania po progresji przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie wartości;
- dla współczynnika SMR przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarymicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów krzywych EFS, TTNT oraz OS zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych [8].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- rozkładu krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu AXI-CEL,
- eliminacji potencjalnego efektu ponownego podania AXI-CEL,
- rozkładu krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu ST,
- rozkładu krzywej określającej przeżycie wolnego od zdarzenia u pacjentów w ramieniu AXI-CEL,
- rozkładu krzywej określającej przeżycie wolnego od zdarzenia u pacjentów w ramieniu ST,
- rozkładu krzywej określającej czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w ramieniu AXI-CEL,
- rozkładu krzywej określającej czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w ramieniu ST,
- śmiertelności ogólnej,
- wartości standaryzowanego współczynnika śmiertelności,
- użyteczności stanów zdrowia,
- udziałów poszczególnych terapii stosowanych w ramach ST, odsetka pacjentów z populacji leczonych z intencją ASCT, u których finalnie będzie wykonywane ASCT oraz rozkładu terapii w kolejnych liniach leczenia,
- kosztu podania AXI-CEL,
- odsetka pacjentów, dla jakiego zostanie naliczony koszt procedury związanej z ASCT,
- okresu naliczania kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów monitorowania przed wystąpieniem zdarzenia i kosztów monitorowania po wystąpieniu zdarzenia oraz użyteczności stanów zdrowia,
- wyboru krzywej, według której naliczane są koszty monitorowania przed i po wystąpieniu zdarzenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące pacjentów populacji docelowej:

- masa ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki tocilizumabu (TOC) stosowanego w leczeniu zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*) oraz wielkość dawki polatuzumabu wedotyny stosowanego w kolejnej linii leczenia,
- powierzchnia ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki substancji stosowanych w ramach terapii standardowej (ST),
- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry uwzględnione w analizie OS oraz w przypadku wyznaczania średnich użyteczności dla populacji ogólnej.

Średni wiek, odsetek kobiet, masę ciała oraz powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na podstawie badania ZUMA-7 [6]. Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie

Parametr	Wartość (SE)	Źródło
Średni wiek [lata]	██████	Badanie ZUMA-7 [6]
Odsetek kobiet	34,0% (2,5%)	
Masa ciała [kg]	██████	
Powierzchnia ciała [m ²]	██████	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)
a) przyjęto na poziomie 20%

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność interwencji ocenianej oraz komparatorów przyjęto na podstawie danych zawartych w modelu globalnym [6]. Skuteczność została określona przez krzywe:

- przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*),
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, ang. *time to next treatment*).

Dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla EFS, OS i TTNT dla AXI-CEL i ST przyjęto na podstawie danych z badania ZUMA-7 (data odcięcia – marzec 2023 r.), uwzględnionych w modelu globalnym [6].

W badaniu ZUMA-7 efekty zdrowotne mierzone były od momentu randomizacji. W konsekwencji obejmują one szereg zdarzeń, które mogą wystąpić od momentu kwalifikacji pacjenta do leczenia AXI-CEL do momentu podania, tj. progresja choroby, zdarzenia niepożądane uniemożliwiające podanie leku, zgon pacjenta lub inne przyczyny uniemożliwiające podanie leku [6].

Efekty kliniczne u pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia AXI-CEL, ale finalnie nie otrzymali leku, uwzględnione są w wynikach przeżycia całkowitego pacjentów (OS) dla całego ramienia AXI-CEL z badania ZUMA-7. Pacjenci, którzy nie otrzymali AXI-CEL, przechodzili do kolejnej linii leczenia, są zatem ujęci również w ramach krzywej TTNT oraz rozkładzie terapii kolejnych linii z badania ZUMA-7. Model ekonomiczny w ramach kosztów kolejnych linii leczenia uwzględnia zatem koszty dla takich pacjentów [6].

W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali AXI-CEL, nie była dostępna żadna obserwacja EFS z badania ZUMA-7, ponieważ odpowiedź oceniano jedynie u pacjentów otrzymujących wlew AXI-CEL. Wobec braku oceny progresji choroby u takich pacjentów jako datę zdarzenia EFS przypisano datę randomizacji [6].

Ze względu na charakter jednostki chorobowej i stosowanego leczenia modelowanie skuteczności terapii AXI-CEL i ST przeprowadzono z wykorzystaniem modelu *Mixture Cure Model* (MCM) (rozdz. 3.2.1), który uwzględnia frakcję pacjentów wyleczonych [6].

W celu uogólnienia wyników pochodzących z badania autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych dla pacjentów „nie wyleczonych”. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, Gomperta, wykładniczym, gamma, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma. Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), ocenę wizualną oraz ocenę klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera [6].

Jednocześnie frakcja pacjentów „wyleczonych” została oszacowana za pomocą regresji logistycznej z estymacją maksymalnego prawdopodobieństwa. Pacjentom „wyleczonym” przypisano śmiertelność populacji ogólnej [6].

W tabeli poniżej (Tabela 2) przedstawiono odsetki frakcji pacjentów „wyleczonych” oszacowanych przy użyciu modelu MCM.

Tabela 2.
Fracje pacjentów „wyleczonych” na podstawie modelu MCM i badania ZUMA-7

Rozkład	AXI-CEL			ST		
	EFS	OS	TTNT	EFS	OS	TTNT
Log-logistyczny	■	■	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■	■

3.2.1. Model *Mixture Cure*

Dane empiryczne wskazują, że długoterminowe przeżycie pacjentów z DLBCL, którzy przeżyli 5 lat bez oznak nawrotu choroby po wykonaniu ASCT, jest porównywalne z przeżyciem pacjentów w populacji ogólnej [9].

W konsekwencji pacjenci, u których w wyniku leczenia nastąpiła trwała remisja, traktowani są w modelu jako „wyleczeni”. W celu uwzględnienia w niniejszym modelu pacjentów z długotrwałą remisją rozważono modele *Mixture Cure* (MCM). MCM zakładają, że obserwowane przeżycie całkowite w populacji badanej stanowi połączenie przeżycia pacjentów „wyleczonych” i „nie wyleczonych”. Populacja „wyleczona” będzie obserwowana na końcu krzywej przeżycia (kiedy pozostaną tylko wyleczeni pacjenci) jako plateau na krzywej Kaplana-Meiera. Szacunkowe przeżycie dla całej populacji leczonej jest średnią ważoną przeżycia wśród pacjentów „wyleczonych” i „nie wyleczonych”.

Funkcję opisującą krzywą OS przedstawiono poniżej:

$$S(t) = S^*(t)[p + (1 - p)S_u(t)]$$

gdzie $S(t)$ – prawdopodobieństwo przeżycia w czasie t , S^* – przeżycie w populacji ogólnej, S_u – przeżycie związane z chorobą, p – frakcja osób wyleczonych.

Podobnie w przypadku EFS do ekstrapolacji długoterminowych szacunków wykorzystano MCM. EFS obejmuje nie tylko przeżycie całkowite pacjentów, ale także progresję choroby lub zastosowanie kolejnej linii leczenia. W związku z tym frakcja „wyleczonych” oszacowana z krzywej EFS ocenia grupę, która nie doświadczyła zdarzenia, co jest silnie skorelowane z frakcją „wyleczonych” dla OS. Z tego względu dla frakcji tej bardziej odpowiednie jest określenie „frakcja wolna od zdarzeń”. Oczekuje się, że u pacjentów „wyleczonych” nie wystąpi progresja choroby. Jednocześnie wyleczenie pacjenta może nastąpić przed zdarzeniem lub po zdarzeniu w wyniku zastosowania kolejnej linii terapii (w szczególności w ramieniu ST, gdzie pacjenci kwalifikują się do późniejszego leczenia CAR-T).

Techniki MCM dla celów statystycznych dopasowania danych zakładają, że pacjenci, którzy zostali wyleczeni, są „wyleczeni” od czasu 0. W rezultacie frakcja pacjentów „wyleczonych” dla OS powinna być wyższa, niż dla EFS, w celu uwzględnienia zarówno wyleczeń przed zdarzeniem, jak i po nim (tj. kolejne linie leczenia), podczas gdy EFS obejmuje tylko wyleczenie przed zdarzeniem (tj. wyleczenie w II linii leczenia).

3.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

3.2.2.1. AXI-CEL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla AXI-CEL z wykorzystaniem modeli MCM (Tabela 3).

Tabela 3.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu AXI-CEL

Rozkład	AIC	BIC
Gamma	824,6	834,1
Log-logistyczny	824,6	834,2
Weibulla	825,3	834,9
Uogólniony gamma	826,6	839,3
Log-normalny	830,7	840,3
Gompertza	832,7	842,3
Wykładniczy	835,7	842,1

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu AXI-CEL oraz krzywą MCM stanowiącą średnią z krzywej parametrycznej dla populacji „niewyleczonych” oraz krzywej przeżycia pacjentów populacji ogólnej ważoną frakcją pacjentów wyleczonych (Wykres 1).

Wykres 1.
Przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu AXI-CEL – ekstrapolacja



Najmniejsze wartości AIC/BIC charakteryzuje rozkład gamma, został on zatem uwzględniony w analizie podstawowej (Tabela 4). W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład log-logistyczny, dla którego wartości AIC/BIC są najmniejsze po rozkładzie gamma.

Tabela 4.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite (OS) w ramieniu AXI-CEL

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Gamma
Scenariusz AX_OS	Log-logistyczny

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

Zgodnie z wynikami badania ZUMA-7 [redacted] pacjentów leczonych AXI-CEL zastosowano procedurę ponownego podania leku i [redacted] z nich uzyskano odpowiedź na leczenie [10]. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] W celu oceny wpływu tego założenia na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy, skrajny scenariusz, zakładający zgon

wszystkich ██████████, którzy uzyskali odpowiedź na ponowne podanie AXI-CEL ██████████ od podania pierwszej dawki leku (zgodnie z momentem pierwszej wizyty monitorującej w programie lekowym) (scenariusz RetrE).

3.2.2.2. ST

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla ST (Tabela 5).

Tabela 5.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu ST

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	868,5	881,2
Log-normalny	870,8	880,4
Log-logistyczny	872,4	882,0
Gamma	883,8	893,4
Weibulla	891,3	900,9
Wykładniczy	902,1	908,4
Gompertza	903,0	912,6

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu ST oraz krzywą MCM stanowiącą średnią z krzywej parametrycznej dla populacji „niewyleczonych” oraz krzywej przeżycia pacjentów populacji ogólnej ważoną frakcją pacjentów wyleczonych (Wykres 2).

Wykres 2.
Przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu ST – ekstrapolacja



Najmniejsze wartości AIC charakteryzuje rozkład uogólniony gamma, natomiast najmniejsze wartości BIC charakteryzuje rozkład log-normalny.

W celu wybrania właściwego rozkładu porównano warunkowe prawdopodobieństwa przeżycia 5- i 10-letniego dla pacjentów, którzy przeżyli do 24 miesięcy określone na podstawie krzywych MCM dla AXI-CEL (por. Wykres 1) i ST (Wykres 2), a wyniki tego porównania zestawiono poniżej (Tabela 6) [6].

Tabela 6.
Warunkowe prawdopodobieństwo przeżycia dla 5 i 10 lat, jeśli pacjent przeżyje 24 miesiące w ramieniu AXI-CEL i ST

Rozkład	AXI-CEL		ST	
	5 lat	10 lat	5 lat	10 lat
Wykładniczy	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■
Lognormalny	■	■	■	■
Loglogistyczny	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą efektywność terapii AXI-CEL w porównaniu z ST, należy oczekiwać, że warunkowe prawdopodobieństwa przeżycia 5- i 10-letniego dla pacjentów leczonych AXI-CEL będzie wyższe niż odpowiadające im wartości dla ST. Biorąc pod

uwagę, że jako najlepsza ekstrapolacja OS dla AXI-CEL został wybrany rozkład gamma, wybór rozkładu uogólnionego gamma dla ST charakteryzuje się większą wiarygodnością kliniczną (mniejsze wartości prawdopodobieństwa warunkowe dla ST w porównaniu z AXI-CEL) w stosunku do rozkładu log-normalnego (wyższe wartości prawdopodobieństwa dla ST w porównaniu z AXI-CEL).

Ponieważ rozkład uogólniony gamma zapewnił najlepsze dopasowanie statystyczne i miał największą wiarygodność kliniczną, został on uwzględniony w analizie podstawowej (Tabela 7). Rozkład log-normalny został uwzględniony w analizie wrażliwości.

Tabela 7.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite (OS) w ramieniu ST

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Uogólniony gamma
Scenariusz ST_OS	Log-normalny

3.2.3. Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)

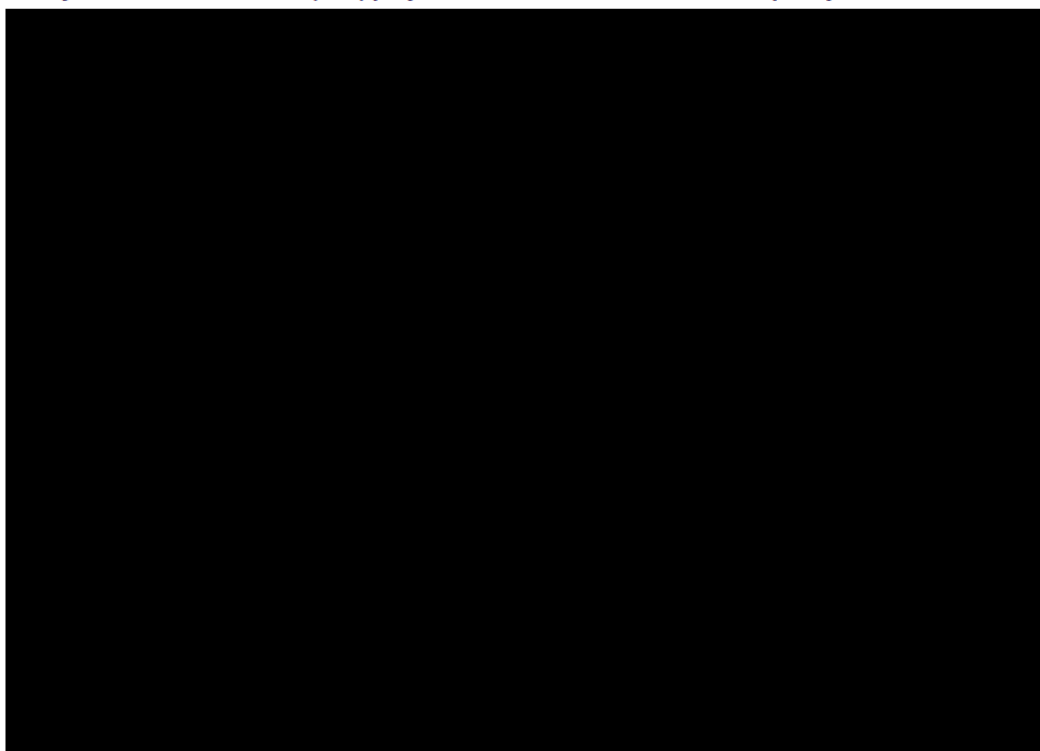
3.2.3.1. AXI-CEL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do EFS dla AXI-CEL (Tabela 8).

Tabela 8.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w ramieniu AXI-CEL

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	870,5	880,1
Gompertza	880,6	890,1
Uogólniony gamma	883,9	896,7
Wykładniczy	887,3	893,7
Weibulla	888,1	897,7
Gamma	889,2	898,8
Log-normalny	890,3	899,9

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzenia w ramieniu AXI-CEL oraz krzywą MCM stanowiącą średnią z krzywej parametrycznej dla populacji „niewyleczonych” oraz krzywej przeżycia pacjentów populacji ogólnej ważoną frakcją pacjentów wyleczonych (Wykres 3).

Wykres 3.**Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) pacjentów w ramieniu AXI-CEL – ekstrapolacja**

Najmniejsze wartości AIC/BIC charakteryzuje rozkład log-logistyczny, został on zatem uwzględniony w analizie podstawowej (Tabela 9). W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład Gompertza, dla którego wartości AIC/BIC są najmniejsze po rozkładzie log-logistycznym.

Tabela 9.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od zdarzenia w ramieniu AXI-CEL

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Log-logistyczny
Scenariusz AX_EFS	Gompertza

3.2.3.2. ST

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do EFS dla ST (Tabela 10).

Tabela 10.

Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w ramieniu ST

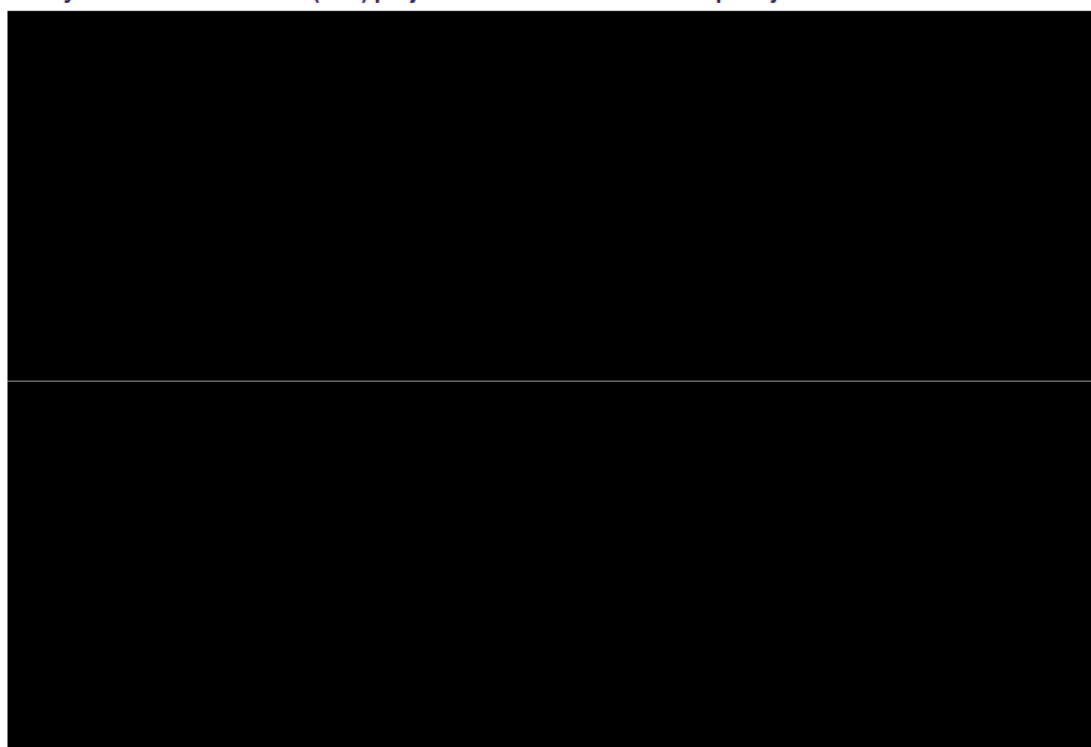
Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	786,2	795,8
Gompertza	792,1	801,7
Uogólniony gamma	801,1	813,9

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	806,5	816,1
Wykładniczy	807,9	814,2
Gamma	809,3	818,9
Log-normalny	819,7	829,2

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzenia w ramieniu ST oraz krzywą MCM stanowiącą średnią z krzywej parametrycznej dla populacji „niewyleczonych” oraz krzywej przeżycia pacjentów populacji ogólnej ważoną frakcją pacjentów wyleczonych (Wykres 4).

Wykres 4.

Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) pacjentów w ramieniu ST – ekstrapolacja



Najmniejsze wartości AIC/BIC charakteryzuje rozkład log-logistyczny, został on zatem uwzględniony w analizie podstawowej (Tabela 11). W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład Gompertza, dla którego wartości AIC/BIC są najmniejsze po rozkładzie log-logistycznym.

Tabela 11.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od zdarzenia w ramieniu ST

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Log-logistyczny
Scenariusz ST_EFS	Gompertza

3.2.4. Czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT)

3.2.4.1. AXI-CEL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do TTNT dla AXI-CEL (Tabela 12).

Tabela 12.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) w ramieniu AXI-CEL

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	884,6	894,2
Log-normalny	894,8	904,4
Uogólniony gamma	895,8	908,5
Gompertza	904,5	914,1
Gamma	905,0	914,6
Wykładniczy	905,5	911,9
Weibulla	907,1	916,7

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla TTNT w ramieniu AXI-CEL oraz krzywą MCM stanowiącą średnią z krzywej parametrycznej dla populacji „niewyleczonych” oraz krzywej przeżycia pacjentów populacji ogólnej ważoną frakcją pacjentów wyleczonych (Wykres 5).

Wykres 5.
Czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) pacjentów w ramieniu AXI-CEL – ekstrapolacja



Najmniejsze wartości AIC/BIC charakteryzuje rozkład log-logistyczny, został on zatem uwzględniony w analizie podstawowej (Tabela 13). W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład log-normalny, dla którego wartości AIC/BIC są najmniejsze po rozkładzie log-logistycznym.

Tabela 13.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia w ramieniu AXI-CEL

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Log-logistyczny
Scenariusz AX_TTNT	Log-normalny

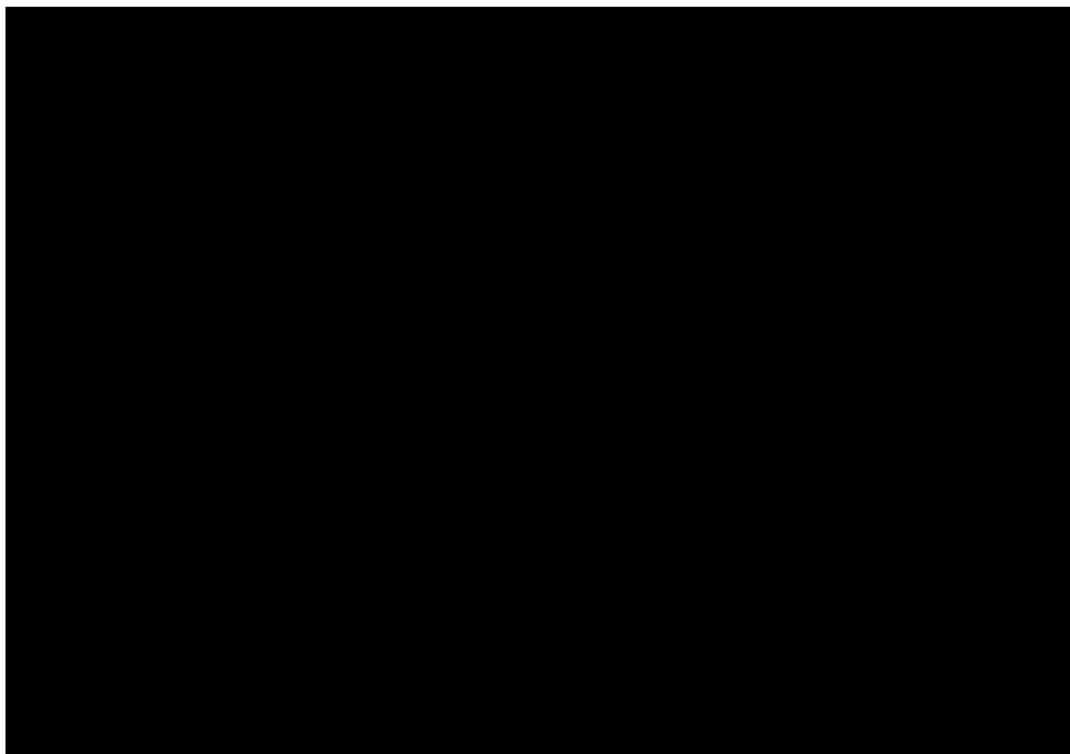
3.2.4.2. ST

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do TTNT dla ST (Tabela 14).

Tabela 14.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) w ramieniu ST

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	831,8	841,3
Log-normalny	847,5	857,0
Uogólniony gamma	847,5	860,3
Gamma	862,1	871,7
Weibulla	871,8	881,4
Wykładniczy	876,4	882,8
Gompertza	877,4	887,0

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla TTNT w ramieniu ST oraz krzywą MCM stanowiącą średnią z krzywej parametrycznej dla populacji „niewyleczonych” oraz krzywej przeżycia pacjentów populacji ogólnej ważoną frakcją pacjentów wyleczonych (Wykres 6).

Wykres 6.**Czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) pacjentów w ramieniu ST – ekstrapolacja**

Najmniejsze wartości AIC/BIC charakteryzuje rozkład log-logistyczny, został on zatem uwzględniony w analizie podstawowej (Tabela 15). W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład log-normalny, dla którego wartości AIC/BIC są najmniejsze po rozkładzie log-logistycznym.

Tabela 15.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia w ramieniu ST

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Log-logistyczny
Scenariusz ST_TTNT	Log-normalny

3.2.5. Śmiertelność ogólna

Podobnie jak w modelu oryginalnym [6], oszacowania przeżycia całkowitego zostały skorygowane o śmiertelność populacji ogólnej (z dowolnej przyczyny). Podejście takie zapewnia, że wskaźnik zgonów obserwowany w modelu dla pacjentów z DLBCL (niezależnie od odpowiedzi lub odpowiedzi długoterminowej) nie spadnie poniżej wartości oczekiwanych w populacji ogólnej. Wykorzystano ogólne wskaźniki śmiertelności sprzed 2020 r. (tj. dla 3-letniej średniej z lat 2017-2019 w Wielkiej Brytanii) dla Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych, które dopasowano do populacji badania ZUMA-7 na podstawie wieku i płci [11, 12]. Ma to na celu zapewnienie, że ekstrapolowany OS będzie lepiej odpowiadał oczekiwany długoterminowym wskaźnikom umieralności z przyczyn innych niż nawrotowy / oporny DLBCL [11, 12]. Wybór wykorzystania wskaźników śmiertelności sprzed 2020 r.

został dokonany w celu zapewnienia, że nadmierna umieralność związana z pandemią COVID-19 nie zostanie uwzględniona, odzwierciedlając w ten sposób typowe wskaźniki śmiertelności w populacji otrzymującej AXI-CEL [6].

W ramach dostosowania w analizie podstawowej nie uwzględniono polskich danych dotyczących śmiertelności ogólnej ze względów technicznych, biorąc pod uwagę technikę ekstrapolacji krzywych czasu do wystąpienia poszczególnych zdarzeń w modelu. Modele MCM uwzględniają frakcję pacjentów wyleczonych z uwzględnieniem w ich przypadku danych dotyczących śmiertelności ogólnej. W konsekwencji zmiana danych dotyczących śmiertelności ogólnej powodowałaby również zmianę finalnych krzywych czasu do występowania poszczególnych zdarzeń uwzględnionych w modelu, które dopasowane są do krzywych Kaplana-Meiera obserwowanych w badaniach. W celu zachowania spójności ekstrapolowanych krzywych z danymi pierwotnymi odstępiono od zmiany danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej. Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz MORT_PL). Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy (zakładka *survival_curves*).

Zgodnie z publikacją Howlader 2017 [13] opisującą analizę amerykańskiej bazy SEER, długotrwałe przeżycie pacjentów z DLBCL, u których nie wystąpił nawrót choroby w ciągu pięciu lat, jest porównywalne z przeżyciem w populacji ogólnej, a standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR, ang. *standardized mortality ratio*) dla takich pacjentów jest nieistotny statystycznie (0,99; 95% CI 0,88 do 1,10). Jednocześnie wcześniejsze badanie Maurer 2014 [14] dla DLBCL w amerykańskich i francuskich kohortach wykazało, że SMR dla pacjentów, którzy byli wolni od zdarzeń w ciągu 24 miesięcy wskazywał tendencję do nieco wyższej śmiertelności dla takich pacjentów w porównaniu do populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci (SMR według danych z USA: 1,18, 95% CI 0,89 do 1,57; SMR według danych francuskich: 1,09, 95% CI 0,69 do 1,74).

Biorąc pod uwagę, że francuski SMR (1,09) został zastosowany w ocenie NICE dotyczącej terapii CAR-T w 3. i kolejnej linii leczenia [15], został on uwzględniony również w niniejszej analizie dla 2. linii leczenia nawrotowego / opornego DLBCL [6]. Przyjęcie SMR na poziomie 1,09 oznacza zwiększenie ryzyka zgonu w porównaniu z populacją ogólną o 9% dla osób, u których zakłada się osiągnięcie długotrwałej remisji (pacjenci „wyleczeni” w zastosowanym modelu MCM). Podobnie jak w oryginalnym modelu, w ramach analizy wrażliwości zastosowano również SMR na poziomie 1,18 na podstawie danych z USA i 1,00 (przy założeniu śmiertelności pacjentów wyleczonych na poziomie śmiertelności populacji ogólnej) (Tabela 16).

Tabela 16.
SMR (standaryzowane współczynniki śmiertelności) dla pacjentów wyleczonych przyjęte w analizie

Scenariusz	SMR (SE)	Źródło
Analiza podstawowa	1,09 (0,04)	Maurer 2014 [14] – dane francuskie
Scenariusz SMR1	1,18	Maurer 2014 [14] – dane amerykańskie
Scenariusz SMR2	1,00	Przy założeniu śmiertelności pacjentów wyleczonych na poziomie śmiertelności populacji ogólnej

3.3. Bezpieczeństwo

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia związanych ze stosowaniem terapii AXI-CEL i ST. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z badania ZUMA-7 zgodnie z danymi przedstawionymi w modelu oryginalnym [6]. W analizie nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych dla ramienia ST, co stanowi podejście konserwatywne.

Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w niedługim czasie od infuzji AXI-CEL (związane były z procedurą infuzji), w analizie założono zatem, że koszt ich leczenia zostanie uwzględniony w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL. Wyjątek stanowi leczenie ewentualnego zespołu uwalniania cytokin (CRS), które wymaga zapewnienia przynajmniej 4 dawek tocilizumabu (TOC) [16]. Tocilizumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, tzn. w innym wskazaniu niż analizowane [17]. Koszt terapii tym lekiem nie będzie zatem ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL, stąd koniecznym jest uwzględnienie dodatkowo kosztów terapii TOC (rozdz. 3.6.1.4).

W związku z powyższym w modelu nie uwzględniono kosztów związanych z dodatkowymi zdarzeniami niepożądanymi, ani nie przypisano spadków użyteczności do zdarzeń niepożądanych - założono, że potencjalny wpływ AE został uwzględniony w wartościach użyteczności związanych z leczeniem.

W poniższej tabeli (Tabela 17) zestawiono częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 17.
Zdarzenia niepożądane związane z podaniem AXI-CEL i ST uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	AXI-CEL	ST
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	████████	████████
Zdarzenia neurologiczne	████████	████████
Nudności	████████	████████
Trombocytopenia	████████	████████
Aplazja komórek B	████████	████████
Pyreksja	████████	████████
Niedociśnienie	████████	████████
Hipokalcemia	████████	████████
Gorączka neutropeniczna	████████	████████
Encefalopatia	████████	████████
Hiponatremia	████████	████████

Zdarzenie niepożądane	AXI-CEL	ST
Neutropenia	████████	████████
Niedokrwistość	████████	████████
Zmęczenie	████████	████████
Hipokaliemia	████████	████████
Hipofosfatemia	████████	████████
Niedotlenienie	████████	████████
Afazja	████████	████████

3.4. Użyteczności

3.4.1. Użyteczności stanów zdrowia

W badaniu ZUMA-7 dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem zebrano przy użyciu zarówno kwestionariusza EORTC QLQ-C30, jak i EQ-5D-5L. Biorąc pod uwagę, że EQ-5D jest preferowanym narzędziem do uzyskiwania użyteczności dla modeli efektywności kosztowej, w modelu wykorzystano tylko wyniki EQ-5D [3, 6].

W badaniu ZUMA-7 w ramieniu AXI-CEL dane zbierano podczas kwalifikacji do badania, w pierwszym dniu chemioterapii limfodeplecyjnej, w dniu podania AXI-CEL oraz w miesiącach 2, 3, 5, 9, 12, 15, 18, 21 i 24 po randomizacji. W ramieniu ST dane zbierano podczas kwalifikacji, około 5 dni po randomizacji (podczas pierwszego cyklu chemioterapii), w momencie oceny choroby (około 50. dzień / 2. miesiąc), w dniu przeszczepu dla osób otrzymujących ASCT, a następnie w dniach 100 i 150 po randomizacji (miesiące 3 i 5), a także w miesiącach 9, 12, 15, 18, 21 i 24. Dane EQ-5D w badaniu ZUMA-7 gromadzono na pięciostopniowej skali odpowiedzi (EQ-5D-5L) [6, 18].

Spośród 359 pacjentów włączonych do badania ZUMA-7, 296 pacjentów (165 AXI-CEL, 131 ST) miało wykonany pomiar w momencie włączenia do badania oraz co najmniej 1 pomiar w okresie obserwacji. Dane dla tych pacjentów zostały włączone do analizy jakości życia ZUMA-7 przez autorów oryginalnego modelu [6].

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia w analizie podstawowej, podobnie jak w modelu oryginalnym, przyjęto na podstawie danych z badania ZUMA-7 (przed zdarzeniem) oraz ZUMA-1 (po zdarzeniu). Ponadto założono, że odsetek kohorty wolnej od zdarzenia po 5 latach będzie przyjmował skorygowane o wiek i płeć użyteczności odpowiadające populacji ogólnej, co jest zgodne z definicją "wyleczenia" przyjętą w modelu [6].

Wartości użyteczności dla stanu zdrowia wolnego od zdarzeń uzyskano z analizy danych EQ-5D-5L zebranych w badaniu ZUMA-7 przed wystąpieniem zdarzenia. W niniejszej analizie wykorzystano

otrzymane od Zamawiającego wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych EQ-5D-5L z badania ZUMA-7 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [19, 20].

W protokole badania ZUMA-7 gromadzenie danych po wystąpieniu u pacjenta "zdarzenia" nie było obowiązkowe, stąd dane dotyczące jakości życia dla stanu „po wystąpieniu zdarzenia” są ograniczone [6]. W rezultacie, zgodnie z opinią NICE [21] i założeniami oryginalnego modelu [6], dla stan zdrowia po wystąpieniu zdarzeniu oparto na danych EQ-5D z badania ZUMA-1 zebranych przed wystąpieniem progresji. Takie podejście poparto podobieństwem rozważanych populacji pacjentów – zarówno w badaniu ZUMA-7, jak i w badaniu ZUMA-1 uczestniczyli pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL leczeni AXI-CEL, jednak badanie ZUMA-1 dotyczyło pacjentów w ≥ 3 . linii leczenia. Można zatem uznać, że status pacjentów w badaniu ZUMA-1 odpowiada stanowi pacjentów z badania ZUMA-7 (2. linia) po wystąpieniu zdarzenia [6]. Należy zauważyć, że przyjęte podejście jest konserwatywne, ponieważ rzeczywista użyteczność w stanie po wystąpieniu zdarzenia prawdopodobnie będzie niższa niż ta określona na podstawie badania ZUMA-1 – wykorzystana wartość nie uwzględnia spadków użyteczności związanych z wystąpieniem progresji oraz końcem życia pacjenta. W niniejszej analizie wykorzystano otrzymane od Zamawiającego wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych EQ-5D-5L z badania ZUMA-1 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [19, 22].

Wykorzystane w analizę podstawowej wartości użyteczności zestawiono poniżej (Tabela 18)

Tabela 18.
Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia AXI-CEL	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-7 zebrane od pacjentów, którzy byli przed zdarzeniem i w trakcie leczenia, polskie normy użyteczności [19, 20]
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia ST	██████████	
Przeżycie wolne od zdarzenia – po zakończeniu leczenia (do 5 lat)	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-7 zebrane od pacjentów, którzy byli przed zdarzeniem i po zakończeniu leczenia, polskie normy użyteczności [19, 20]
Przeżycie wolne od zdarzenia (powyżej 5 lat)	Użyteczności dla populacji ogólnej	Golicki 2021 [23]
Po wystąpieniu zdarzenia	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-1 zebrane od pacjentów, którzy są przed progresją, polskie normy użyteczności [19, 22]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Dodatkowo w ramach scenariusza U1 analizy wrażliwości uwzględniono przyjęcie wartości użyteczności dla przeżycia wolnego od zdarzenia w trakcie leczenia AXI-CEL na poziomie wartości w trakcie leczenia ST (██████████).

Tabela 19.
Wartości użyteczności przyjęte w scenariuszu U1 analizy wrażliwości

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia AXI-CEL	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-7 zebrane od pacjentów, którzy byli przed zdarzeniem i w trakcie leczenia ST, polskie normy użyteczności [19, 20]
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia ST	██████████	
Przeżycie wolne od zdarzenia – po zakończeniu leczenia (do 5 lat)	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-7 zebrane od pacjentów, którzy byli przed zdarzeniem i po zakończeniu leczenia, polskie normy użyteczności [19, 20]
Przeżycie wolne od zdarzenia (powyżej 5 lat)	Użyteczności dla populacji ogólnej	Golicki 2021 [23]
Po wystąpieniu zdarzenia	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-1 zebrane od pacjentów, którzy są przed progresją, polskie normy użyteczności [19, 22]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Ponadto w ramach scenariusza U2 analizy wrażliwości przyjęto dane literaturowe uwzględnione w modelu oryginalnym – dla stanów zdrowia „przed zdarzeniem” na podstawie wartości z analizy ekonomicznej Roth 2018 [24] dla AXI-CEL w nawrotowym / opornym DLBCL, a dla stanu „po zdarzeniu” na podstawie analizy NICE TA567 [15] dla tisagenlecleucelu po co najmniej 2 terapiach systemowych nawrotowego / opornego DLBCL (Tabela 20).

Tabela 20.
Wartości użyteczności przyjęte w scenariuszu U2 analizy wrażliwości

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia AXI-CEL	0,740 (0,03)	Roth 2018 [24] – na podstawie danych z badania ZUMA-1 (Lin 2018 [25])
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia ST	0,673 (0,04)	Roth 2018 [24] – na podstawie modelu naturalnej historii choroby z publikacji Huntington 2015 [26]
Przeżycie wolne od zdarzenia – po zakończeniu leczenia (do 5 lat)	0,823 (0,04)	Roth 2018 [24] – przyjęta użyteczność populacji ogólnej USA w wieku 60-69 lat (Sullivan 2006 [27])
Przeżycie wolne od zdarzenia (powyżej 5 lat)	Użyteczności dla populacji ogólnej	Golicki 2021 [23]
Po wystąpieniu zdarzenia	0,71 (0,04)	NICE TA567 [15] – na podstawie badania JULIET dla tisagenlecleucelu

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

W przypadku pacjentów, którzy przeżyli bez zdarzenia co najmniej pięć lat, wartości użyteczności ich stanu zdrowia są równe wartościom użyteczności dla populacji ogólnej zależnych od wieku i płci. W analizie uwzględniono polskie wartości użyteczności dla populacji ogólnej według kwestionariusza EQ-5D-5L z publikacji Golicki 2021 [23] (Tabela 22). ██████████

██████████ Decyzja o przyjęciu użyteczności populacji ogólnej w punkcie potwierdzonej długotrwałej remisji została poparta dowodami zewnętrznymi przez autorów

oryginalnego modelu. Amerykańskie badanie *Health and Retirement Study* wykazało, że jakość życia osób nadal żyjących po około 4 latach od wystąpienia choroby nowotworowej przekraczała poziom wyznaczony przez populację ogólną, chociaż nie było to specyficzne dla pacjentów z DLBCL [28].

Tabela 21.
Użyteczności dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021

Wiek [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce		
	Mężczyźni	Kobiety	Srednia ^a
18-24	0,985 (0,002)	0,981 (0,003)	0,984
25-34	0,978 (0,004)	0,973 (0,004)	0,976
35-44	0,969 (0,004)	0,966 (0,003)	0,968
45-54	0,947 (0,007)	0,924 (0,009)	0,939
55-64	0,890 (0,008)	0,908 (0,006)	0,896
65-74	0,880 (0,011)	0,845 (0,012)	0,868
75 i więcej	0,780 (0,022)	0,749 (0,016)	0,769

a) przy uwzględnieniu odsetka kobiet na poziomie 34% z badania ZUMA-7 (por. rozdz. 3.1)

W ramach scenariusza NC analizy wrażliwości usunięto ograniczenie pięcioletnie w naliczaniu wartości użyteczności z badania ZUMA-7 dla przeżycia wolnego od zdarzenia, a tym samym odstąpiono od przypisywania pacjentom, którzy przeżyli bez zdarzenia co najmniej pięć lat, użyteczności jak dla populacji ogólnej. W scenariuszu tym założono, że wartość użyteczności uzyskana z badania ZUMA-7 jest naliczana tak długo, aż u pacjenta nie wystąpi zdarzenie.

3.4.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym uwzględniono skorygowanie wartości użyteczności o wiek pacjentów. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjenta uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjenta w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku ■ lat. W kolejnych cyklach modelu bazowe użyteczności stanów zdrowia zostały skorygowane o mnożnik wyznaczony jako stosunek wartości użyteczności dla pacjenta z populacji ogólnej będącej w wieku aktualnym w danym cyklu do wartości użyteczności dla pacjenta z populacji ogólnej w wieku ■ lat.

W modelu globalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Ara 2010 [29]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [23], która dostarcza polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L (Tabela 21). Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 dla populacji ogólnej w Polsce oraz mnożniki

użyteczności związane z wiekiem wyznaczone na ich podstawie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 22). Opisane mnożniki uwzględniono we wszystkich szacunkach, które nie uwzględniają modyfikacji związanej ze starzeniem się populacji.

Tabela 22.
Mnożniki użyteczności związanych z wiekiem uwzględnione w analizie

Wiek pacjenta	Wartość użyteczności	Użyteczność dla osoby w wieku ■ lat	Mnożnik użyteczności
55-64	■		■
65-74	■	■	■
>75	■		■

3.4.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi i podaniem leku

Do modelu nie zastosowano spadków użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych, ponieważ założono, że potencjalny wpływ zdarzeń niepożądanych i innych interwencji został uwzględniony w wartościach użyteczności związanych z leczeniem. ■■■■■

■■■■■

■■■■■

■■■■■

■■■■■ Przyjęto, że obserwowany przejściowy spadek jakości życia zgłaszany przez pacjentów był związany z podaniem leku i ewentualnymi zdarzeniami niepożądanymi, co jest zgodne z założeniem, że przyjęte w analizie wartości użyteczności w trakcie leczenia prawdopodobnie uwzględniają całościową jakość życia pacjenta w tym stanie zdrowia.

W celu zbadania powyższego założenia na wyniki w ramach scenariusza U3 analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Konserwatywnie założono, że pacjenci, u których wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS), mają użyteczność równą 0, tzn., że spadek użyteczności związany z pojawieniem się CRS odpowiada wartości użyteczności dla stanu „Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia AXI-CEL”. W przypadku gdy nie odnaleziono wartości spadków użyteczności w związku z występowaniem danego zdarzenia niepożądanego, przyjęto, że spadek użyteczności odpowiada maksymalnej wartości przypisanej w modelu zdarzeniom innym niż CRS. Wartości uwzględnione w scenariuszu U3 przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 23, Tabela 24).

Tabela 23.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi – scenariusz U3

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	■	Założenie
Zdarzenia neurologiczne	0,20	Założenie
Nudności	0,20	Założenie
Trombocytopenia	0,11	Tolley 2013 [30]
Aplazja komórek B	0,20	Założenie
Pyreksja	0,11	Beusterien 2010 [31]
Niedociśnienie	0,02	Wehler 2018 [32]
Hipokalcemia	0,20	Założenie
Gorączka neutropeniczna	0,15	Lloyd 2006 [33]
Encefalopatia	0,20	McGarry 2013 [34]
Hiponatremia	0,20	Założenie
Neutropenia	0,09	Nafees 2008 [35]
Niedokrwistość	0,12	Swinburn 2010 [36]
Zmęczenie	0,20	Założenie
Hipokaliemia	0,20	Założenie
Hipofosfatemia	0,20	Założenie
Niedotlenienie	0,20	Założenie
Afazja	0,20	Założenie

Tabela 24.
Czas naliczania spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi – scenariusz U3

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania	Źródło
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	■	Model oryginalny [6] Przyjęto maksymalną długość spośród dostępnych danych
Zdarzenia neurologiczne	■	
Nudności	■	
Trombocytopenia	■	
Aplazja komórek B	■	
Pyreksja	■	
Niedociśnienie	■	
Hipokalcemia	■	
Gorączka neutropeniczna	■	
Encefalopatia	■	
Hiponatremia	■	
Neutropenia	■	
Niedokrwistość	■	
Zmęczenie	■	

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania	Źródło
Hipokaliemia	■	
Hipofosfatemia	■	
Niedotlenienie	■	
Afazja	■	

3.5. Zużycie zasobów

3.5.1. Zużycie zasobów związane z podaniem AXI-CEL

W badaniu ZUMA-7 efekty zdrowotne mierzone były od momentu randomizacji (por. rozdz. 3.2). W konsekwencji obejmują one szereg zdarzeń, które mogą wystąpić od momentu kwalifikacji pacjenta do leczenia AXI-CEL do momentu podania, tj. progresja choroby, zdarzenia niepożądane uniemożliwiające podanie leku, zgon pacjenta lub inne przyczyny uniemożliwiające podanie leku [6].

Poniżej zestawiono odsetki komponentów wchodzących w skład terapii AXI-CEL. Do analizy podstawowej zastosowano dostępne odsetki z badania ZUMA-7 [6].

Tabela 25.
Odsetek pacjentów w ramieniu AXI-CEL, u których naliczany jest koszt

Składnik terapii	Odsetek pacjentów
Kwalifikacja do programu lekowego	100%
Leukafereza	■
Chemioterapia limfodeplecyjna	■
Chemioterapia pomostowa (deksametazon)	■
Podanie AXI-CEL	■

3.5.2. Rozkład terapii w ramach ST

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego przyjętego na podstawie badania ZUMA-7 [6] na terapię ST składają się następujące schematy chemoimmunoterapii podawane z intencją wykonania przeszczepienia autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (ASCT):

- R-DHAP (rytuksymab z deksametazonem, cytarabiną, cisplatyną),
- R-ESHAP (rytuksymab z etopozydem, cytarabiną, cisplatyną i metyloprednizolonem),
- R-ICE (rytuksymab z ifosfamidem, karboplatiną i etopozydem),
- R-GDP (rytuksymab z gemcytabiną, deksametazonem i cisplatyną).

Tabela 29.
Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT w ramieniu ST – scenariusz D_ST_Sub

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów w ramieniu ST, którzy otrzymają ASCT	■	■

3.5.3. Rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia

W oryginalnym modelu [6] rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia określono na podstawie danych z badania ZUMA-7 (Tabela 30). Ze względu na zróżnicowanie stosowanych schematów w zależności od ramienia, w szczególności obecność terapii CAR-T po ST, uwzględnione w modelu efekty zdrowotne wynikające z badania ZUMA-7 mogą zawierać w sobie wpływ skuteczności kolejnych linii leczenia. Rozkład kolejnych linii uwzględniony w modelu oryginalnym odpowiada zatem zaimplementowanym efektywnościom. Jednakże część schematów stosowanych w kolejnych liniach przez pacjentów z badania ZUMA-7 nie jest aktualnie refundowanych w Polsce w rozważanym wskazaniu, tj. niwolumab, pembrolizumab, lenalidomid, lizokaptagen maraleucel. Ponadto aktualne zapisy programu lekowego B.12.FM. nie pozwalają na ponowne podanie AXI-CEL po AXI-CEL [17]. W analizie podstawowej uwzględniono zatem rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia na podstawie badania ZUMA-7 przy uwzględnieniu odpowiednich dostosowań do warunków polskich.

Tabela 30.
Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia – dane z badania ZUMA-7

Schemat	Po przebytej terapii AXI-CEL	Po przebytej terapii ST
Chemoimmunoterapia	■	■
Niwolumab	■	■
Pembolizumab	■	■
Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR)	■	■
Lenalidomid + rytuksymab	■	■
Radioterapia	■	■
Allo-SCT	■	■
AXI-CEL	■	■
Lizokaptagen maraleucel	■	■
Tisagenlecleucel (TISA-CEL)	■	■
ASCT	■	■
Razem	■	■

Założono, że pacjenci leczeni w badaniu ZUMA-7 pembrolizumabem lub niwolumabem, w warunkach polskich będą stosować polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Pacjenci stosujący po ST lizokaptagen maraleucel zostali w analizie rozdzieleni po równo dla AXI-CEL

oraz TISA-CEL. Równocześnie [redacted] pacjentów, którzy w badaniu ZUMA-7 ponownie stosowali AXI-CEL w kolejnej linii po leczeniu w 2. linii AXI-CEL, w warunkach polskich zostali przypisani do terapii polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Ponadto ze względu na brak refundacji lenalidomidu w Polsce w rozważanym wskazaniu [17], został schemat lenalidomid + rytuksymab został wykluczony z niniejszej analizy. W tabeli poniżej zaprezentowane uwzględnione w analizie podstawowej udziały z badania ZUMA-7 skorygowane o polskie warunki refundacyjne (Tabela 31).

Tabela 31.
Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia – dane z badania ZUMA-7 skorygowane o polskie warunki refundacyjne

Schemat	Po przebytej terapii AXI-CEL	Po przebytej terapii ST
Chemoimmunoterapia	[redacted]	[redacted]
POLA+BR	[redacted]	[redacted]
Radioterapia	[redacted]	[redacted]
Allo-SCT	[redacted]	[redacted]
AXI-CEL	[redacted]	[redacted]
TISA-CEL	[redacted]	[redacted]
ASCT	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]

W ramach scenariusza D_ST_Sub analizy wrażliwości uwzględniono rozkład poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po AXI-CEL i ST określony na podstawie [redacted]

(Tabela 32, Tabela 33).

Na podstawie określonego w modelu rozkładu naliczany jest koszt kolejnych linii leczenia zgodnie z krzywą TTNT określającej czas do kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 3.2.4). [redacted]

[redacted] (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.
Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po przebytej terapii AXI-CEL [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W tabeli poniżej zestawiono rozkłady terapii stosowanych w kolejnych liniach po ST i AXI-CEL uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 34). Rozkład terapii wchodzących w skład chemoimmunoterapii przyjęto jak dla ST (por. rozdz. 3.5.2)

Tabela 34.
Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia – wartości przyjęte w analizie

Schemat	Po przebytej terapii AXI-CEL	Po przebytej terapii ST
Analiza podstawowa (na podstawie badania ZUMA-7)		
Chemoimmunoterapia	■	■
POLA + BR	■	■
Radioterapia	■	■
Allo-SCT	■	■
AXI-CEL	■	■
TISA-CEL	■	■
ASCT	■	■
Razem	■	■
Scenariusz D_ST_Sub ()		
Chemoimmunoterapia	■	■
AXI-CEL	■	■
TISA-CEL	■	■
POLA + BR	■	■
TAF + LEN	■	■
Radioterapia	■	■
ASCT	■	■
Allo-SCT	■	■
Badania kliniczne	■	■
Suma	■	■

3.5.4. Dawkowanie AXI-CEL

Dawkowanie AXI-CEL przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [16].

Produkt Yescarta® musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Yescarta®. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej

sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

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

Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta® przed rozpoczęciem limfodeplecji.

W 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 fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 podawanej dożylnie.

Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500-1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta®.

W tabeli poniżej (Tabela 35) przedstawiono podsumowanie dawkowania AXI-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków stosowanych w ramach premedykacji.

Tabela 35.
Dawkowanie AXI-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków w ramach premedykacji

Schemat	Lek	Dawka	Czas podania
Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)	cyklofosfamid	500 mg/m^2 p.c., dożylnie	5., 4. i 3. dzień przed infuzją AXI-CEL
	fludarabina	30 mg/m^2 p.c., dożylnie	
Premedykacja	paracetamol	500 – 1000 mg, doustnie	1h przed infuzją AXI-CEL
	difenhydramina	12,5 – 25 mg, dożylnie lub doustnie	
Yescarta®	AXI-CEL	2×10^6 komórek/kg m.c., dożylnie	Pojedyncza dawka do infuzji

3.5.5. Dawkowanie ST

Dawkowanie schematów R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE oraz R-GDP wchodzących w skład ST określono zgodnie z oryginalnym modelem [6] na podstawie protokołu badania ZUMA-7 [39]. (Tabela 36).

Dodatkowo uwzględniono stosowanie substancji mesna razem z ifosfamidem w schemacie R-ICE. Dawkowanie mesny określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [40]. Terapia mesną powinna trwać tak długo jak leczenie ifosfamidem w dawce stanowiącej 20% dawki ifosfamidu w godzinie zero (w momencie podania ifosfamidu), a następnie po 4 i 8 godzinach.

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu przyjęto, że dawka karboplatyny w schemacie R-ICE wynosi AUC 5. Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Cabroplatin Accord [41], dawka w miligramach dla karboplatyny wyraża się za pomocą następującego wzoru:

$$Dawka (mg) = \text{docelowa wartość AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [GFR \text{ ml/min} + 25].$$

Na podstawie powyższego wzoru oraz przyjmując zgodnie z oryginalnym modelem [6] wartość GFR równą 70, wyznaczono wielkość pojedynczej dawki karboplatyny na 475 mg.

Tabela 36.
Dawkowanie ST – schematy uwzględnione w niniejszej analizie

Schemat	Lek	Dawka	Dni podania
R-DHAP	Rytuksymab	375 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni
	Deksametazon	40 mg p.c., doustnie	dzień 1-4. co 21 dni
	Cytarabina	2 000 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 2. co 21 dni
	Cisplatyna	100 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni
R-ESHAP	Rytuksymab	375 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni
	Etopozyd	40 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1-4. co 21 dni
	Cytarabina	2 000 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 5. co 21 dni
	Cisplatyna	25 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1-4. co 21 dni
	Metylprednizolon	500 mg p.c., dożylnie	dzień 1-5. co 21 dni
R-ICE	Rytuksymab	375 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni
	Ifosfamid	5 000 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 2. co 21 dni
	Karboplatyna	AUC 5., dożylnie (475 mg ^a)	dzień 2. co 21 dni
	Etopozyd	100 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1-3. co 21 dni
	Mesna	1 000 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 2. (3 dawki co 4h) co 21 dni
R-GDP	Rytuksymab	375 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1. lub dzień 8. co 21 dni
	Gemcytabina	1 000 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1. i dzień 8. co 21 dni
	Deksametazon	40 mg p.c., doustnie	dzień 1-4. co 21 dni
	Cisplatyna	75 mg/m ² p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni

a) przy założeniu wartości GFR równej 70

Średni czas trwania terapii poszczególnymi schematami przyjęto na podstawie danych z badania ZUMA-7 (Tabela 37) [6].

Tabela 37.
Średni czas trwania terapii poszczególnymi schematami stosowanymi w ramach ST

Schemat	Czas trwania leczenia (liczba cykli ^a)	Źródło
R-DHAP	■	Badanie ZUMA-7 [6]
R-ESHAP	■	
R-ICE	■	

Schemat	Czas trwania leczenia (liczba cykli ^a)	Źródło
R-GDP	■	

a) Długość cyklu wynosi 21 dni

3.5.6. Dawkowanie kolejnej linii

3.5.6.1. CHEMOIMMUNOTERAPIA

Dawkowanie schematów stosowanych w chemoimmunoterapii w kolejnych liniach leczenia przyjęto zgodnie z dawkowaniem dla schematów uwzględnionych w ST (rozdz. 3.5.6).

W analizie zgodnie z założeniami oryginalnego modelu [6] przyjęto, że długość stosowania chemoimmunoterapii w kolejnej linii wynosi 3 cykle 21-dniowe.

3.5.6.2. AXI-CEL

Dawkowanie AXI-CEL stosowanego w kolejnych liniach leczenia przyjęto zgodnie z dawkowaniem opisanym w rozdz. 3.5.4.

3.5.6.3. TISAGENLEUCUCEL

Dawkowanie TISA-CEL przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. [17] oraz z charakterystyką produktu leczniczego [42].

Produkt leczniczy Kymriah® musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i przeszkolonego w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowaniu z pacjentami leczonymi takim produktem. W związku z możliwością wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) przed rozpoczęciem infuzji należy przygotować co najmniej jedną dawkę tocilizumabu oraz sprzęt ratunkowy. Ośrodek prowadzący leczenie musi mieć możliwość uzyskania dostępu do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu braku wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki leczenia CRS inne niż tocilizumab.

Kymriah® to produkt przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego.

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

Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu leczniczego Kymriah. Dla wskazania DLBCL zaleca się, by infuzję produktu Kymriah® wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.

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

Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzję zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah®.

W tabeli poniżej (Tabela 38) przedstawiono podsumowanie dawkowania TISA-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków stosowanych w ramach premedykacji.

Tabela 38.
Dawkowanie TISA-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków w ramach premedykacji

Schemat	Lek	Dawka	Czas podania
Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)	cyklofosfamid	250 mg/m ² p.c., dożylnie	1.-3. dzień
	fludarabina	25 mg/m ² p.c., dożylnie	1.-3. dzień
Premedykacja	paracetamol	Nie określono	30-60 min przed infuzją TISA-CEL
	difenhydramina		
Kymirah®	TISA-CEL	0,6 - 6 × 10 ⁸ komórek/kg m.c., dożylnie	2-14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej

3.5.6.4. POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z BENDAMUSTYNĄ I RYTUKSYMABEM

Dawkowanie polatuzumabu wedotyny przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. [17] oraz charakterystyką produktu leczniczego [43].

Produkt leczniczy Polivy® musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® wśród pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylnej 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 produktem leczniczym Polivy® 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 związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy® w dawce 1,8 mg/kg

masy ciała (mc.), którzy otrzymali go w dawce całkowitej > 240 mg, zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl.

W tabeli poniżej (Tabela 39) przedstawiono podsumowanie dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem.

Tabela 39.
Dawkowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Schemat	Lek	Dawka	Czas podania
Polivy® + bendamustyna + rytuksymab	polatuzumab wedotyny	1,8 mg/kg mc, dożylnie	1. dzień co 21 dni przez 6 cykli
	bendamustyna	90 mg/m ² pc.	1. i 2. dzień co 21 dni przez 6 cykli
	rytuksymab	375 mg/m ²	1. dzień co 21 dni przez 6 cykli

3.5.6.5. TAF+LEN

Dawkowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. [17] oraz charakterystyką produktu leczniczego [44].

TAF+LEN musi być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z nowotworami.

Zalecana dawka tafasytamabu wynosi 12 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej według schematu:

- w cyklu 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22. cyklu,
- w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu,
- od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.

Każdy cykl trwa 28 dni.

Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 min do dwóch godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. W przypadku pacjentów, u których podczas pierwszych trzech infuzji nie występowały reakcje związane z infuzją, premedykacja przed podaniem kolejnych infuzji jest nieobowiązkowa. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon).

Tabela 42.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338	1,64 zł	554,32 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

3.6.1.3. KOSZT POBRANIA LIMFOCYTÓW T

Preparat Yescarta® jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z jego własnych limfocytów T i przeznaczony do jednorazowego podania w infuzji dożylniej. Celem przygotowania swoistego dla danego pacjenta leczenia, od pacjenta pobiera się białe krwinki w procesie leukaferazy [16].

Świadczenie *pobranie limfocytów dawcy* (DLI) finansowane jest w ramach katalogu do sumowania łącznie z świadczeniami z katalogu grup JGP lub katalogu produktów odrębnych. Rozliczenie następuje łącznie z świadczeniem *przetoczenie limfocytów dawcy* (DLI) na podstawie faktury przedstawionej przez dokonującego przetoczenia limfocytów i zawierającej specyfikację kosztową zawierającą kategorie kosztów określone w art. 3 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek tkanek i narządów wystawioną przez ośrodek dawcy (pobierający) [50, 51]. W związku z tym, zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej CUA Yescarta 2021 dotyczącej terapii CAR-T w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL [52] procedurę pobrania limfocytów T wyceniono na podstawie raportu AOTMiT z 2017 roku w sprawie ustalenia taryfy dla świadczeń obejmujących pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy [53].

Na potrzeby ww. raportu AOTMiT analizie poddano dane pochodzące z 6 ośrodków, stanowiących 54% świadczeniodawców realizujących świadczenie przetoczenia limfocytów dawcy w 2015 roku. Średnie koszty pozyskania limfocytów od dawcy wyznaczono na podstawie kart kosztowych przedstawionych przez ankietowane ośrodki w zależności od pochodzenia komórek krwiotwórczych, tj.: od tego, czy komórki pobrano od dawcy allogenicznego zarejestrowanego w krajowym ośrodku dawców szpiku lub w ośrodku zagranicznym, czy od dawcy spokrewnionego. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że najbardziej odpowiedni dla kosztu leukaferazy poprzedzającej terapię Yescarta® będzie średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego, wynoszący 4 694,16 zł, na który obok kosztu pobrania limfocytów składają się koszty kwalifikacji, koordynacji pobrania i wykonania wymaganych badań [52, 53].

Biorąc pod uwagę zmianę wyceny punktu z roku 2022, koszt leukaferazy przeskalowano, stosując mnożnik określony jako średnią wycenę punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach zawartych na rok 2024 z portalu Informator o umowach [49].

Tabela 43.
Wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w roku 2024

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wycena punktu*
03.4070.930.02	HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	1,62 zł
03.4070.030.02	HEMATOLOGIA – HOSPITALIZACJA	1,66 zł
03.4070.998.02	HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - ŚWIADCZENIA DIAGNOSTYKI I LECZENIA ONKOLOGICZNEGO - POZA PAKIETEM ONKOLOGICZNYM	1,62 zł
Średnia		1,63 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.930.02, 03.4070.030.02 i 03.4070.998.02

Podobnie jak w oryginalnym modelu, w analizie przyjęto, że leukaferaza zostanie przeprowadzona u [REDAKTOWANE] zgodnie z danymi z badania ZUMA-7 [6].

Podsumowanie kosztów pobrania limfocytów T przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Koszt pobrania limfocytów T

Parametr	Koszt
Koszt leukaferazy na podst. raportu AOTMiT 2017 [53]	4 694,16 zł
Mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu	1,63 zł
Koszt leukaferazy przyjęty w analizie	7 667,13 zł
Odsetek pacjentów, u których zostanie przeprowadzona leukaferaza w ramieniu AXI-CEL	[REDAKTOWANE]

3.6.1.4. KOSZT INFUZJI PRODUKTU YESCARTA®

Podanie AXI-CEL następuje po około 3–4 tygodniach od przeprowadzenia leukaferazy [16].

W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta® należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu i fludarabiny podawanych dożylnie. Zaleca się również podanie paracetamolu i difenhydraminy na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta® [16]. Zgodnie z zapisami proponowanego projektu PL [46] bezpośrednio przed podaniem CAR-T, należy wykonać następujące badania:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zgodnie z informacjami z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Yescarta® lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych [16]. W analizie przyjęto, że badania wykonane bezpośrednio przed i po podaniu AXI-CEL rozliczane będą w ramach hospitalizacji. Przyjęto również, że koszt paracetamolu i difenhydraminy również będzie uwzględniony w ramach hospitalizacji.

W celu określenia kosztów cyklofosfamidu i fludarabiny poszukiwano przetargów na zakup leków zawierających daną substancję czynną. Szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawia poniższa tabela (Tabela 46). Średnią cenę za mg obliczono jako średnią ważoną liczbą mg będących przedmiotem przetargu. Otrzymane ceny jednostkowe porównano z limitem finansowania przez NFZ, zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych (WLR) [17] (Tabela 45). Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu w grudniu 2023 z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 47). W przypadku cyklofosfamidu cena realna jest niższa niż cena wyznaczona na podstawie limitu finansowania, a także niższa niż cena z przetargów. Zatem realny koszt ponoszony przez płatnika publicznego będzie wynikać z ceny leku określonej na podstawie danych z serwisu IkarPro. W ramach WLR fludarabina występuje jedynie w formie doustnej, zatem koszt ponoszony przez płatnika publicznego związany z finansowaniem fludarabiny w formie dożylniej przyjęto na podstawie danych z odnalezionych przetargów (Tabela 48).

Tabela 45.
Koszt cyklofosfamidu na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Cyclofosamide	Endoxan	5909990240913	200 mg	1 fiol.s.subs.	11,65 zł	0,0583 zł
Cyclofosamide	Endoxan	5909990241019	1 g	1 fiol.s.subs.	58,26 zł	0,0583 zł

Tabela 46.
Cena cyklofosfamidu i fludarabiny - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Cyklofosfamid			
[55]	3 500 000	201 965,40 zł	0,0577 zł
[56]	2 580 000	148 877,35 zł	0,0577 zł
[57]	458 000	26 426,41 zł	0,0577 zł
[58]	576 000	33 225,29 zł	0,0577 zł
[59]	460 000	26 542,08 zł	0,0577 zł
[60]	250 000	13 500,00 zł	0,0540 zł
[61]	85 000	4 901,20 zł	0,0577 zł
[61]	16 000	922,75 zł	0,0577 zł
[62]	2 440 000	140 781,00 zł	0,0577 zł
[63]	44 000	2 541,03 zł	0,0578 zł
[64]	133 000	7 674,43 zł	0,0577 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0576 zł
Fludarabina			
[65]	2 500	9 180,00 zł	3,6720 zł
[66]	1 500	5 832,00 zł	3,8880 zł
[67]	10 000	38 880,00 zł	3,8880 zł
[56]	34 000	132 192,00 zł	3,8880 zł
[68]	20 500	62 169,12 zł	3,0326 zł
[69]	22 500	106 920,00 zł	4,7520 zł
Średnia ważona cena za mg			3,9030 zł

Tabela 47.
Koszt cyklofosfamidu – cena realna z serwisu IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
Cyclofosamide	Endoxan	5909990240913	200 mg	1 fiol.s.subs.	0,0576 zł
Cyclofosamide	Endoxan	5909990241019	1 g	1 fiol.s.subs.	0,0575 zł
Minimalna cena za mg					0,0575 zł

Tabela 48.
Koszty cyklofosfamidu i fludarabiny za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Cyklofosfamid	0,0575 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Fludarabina	3,9030 zł	Dane z przetargów

Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej obliczono przy uwzględnieniu powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej █████ m² (por. rozdz. 3.1) (Tabela 49).

Tabela 49.

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

Substancja	Dawka	Liczba dni stosowania	Koszt płatnika za mg	Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej
Cyklofosfamid	500 mg/m ² p.c.	3	0,0575 zł	170,13 zł
Fludarabina	30 mg/m ² p.c.	3	3,9030 zł	692,87 zł
Łączny koszt				863,01 zł

Przyjęto, że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Wycenę świadczenia za osobodzień zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktem zmieniającym: 35/2024/DGL) [70, 71] (Tabela 50).

Tabela 50.

Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu*	Liczba dni stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej	Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	686	1,64 zł	3	3 375,12 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.113.02

Koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej ostatecznie oszacowano na 4 238,12 zł (Tabela 51). W analizie przyjęto zgodnie z modelem globalnym na podstawie badania ZUMA-7 [6], że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej u 95,6% pacjentów zakwalifikowanych do leczenia AXI-CEL.

Tabela 51.

Całkowity koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej

Parametr	Wartość
Koszty leków	863,01 zł
Koszty podania	3 375,12 zł
Całkowity koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	4 238,12 zł

W badaniu ZUMA-7 pacjenci w ramieniu AXI-CEL mogli otrzymywać chemioterapię pomostową w czasie oczekiwania na produkcję i infuzję leku [6]. W analizie zgodnie z modelem globalnym założono podawanie deksametazonu w średniej dawce 30 mg przez 2 dni na cykl oraz otrzymywanie chemioterapii pomostowej przez █████ pacjentów z ramienia AXI-CEL.

Koszt deksametazonu określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [17] (Tabela 52) oraz na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres luty 2023 – styczeń 2024 zaczerpniętych z serwisu Ikar Pro [54] (Tabela 53). Koszt leku określono także na podstawie najnowszych odnalezionych przetargów z 2023 i 2024 roku (Tabela 54).

Tabela 52.
Koszt deksametazonu na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ za mg	Koszt pacjenta za mg	Sprzedaż 02.2023-01.2024 [mg]
Demezón	5909991389208	4 mg	20 szt.	59,94 zł	0,6781 zł	0,0711 zł	2 355 520
Demezón	5909991389178	1 mg	40 szt.	31,98 zł	0,7195 zł	0,0800 zł	570 040
Dexamethasone Krka	5909991472603	8 mg	20 szt.	121,06 zł	0,6855 zł	0,0711 zł	257 760
Dexamethasone Krka	5909991484729	20 mg	20 szt.	285,68 zł	0,6431 zł	0,0711 zł	29 200
Dexamethasone KRKA	5909991297763	20 mg	20 szt.	288,11 zł	0,6492 zł	0,0711 zł	4 124 000
Dexamethasone KRKA	5909991297633	8 mg	20 szt.	121,82 zł	0,6903 zł	0,0711 zł	3 821 840
Dexamethasone KRKA	5909991297480	4 mg	20 szt.	64,27 zł	0,7323 zł	0,0711 zł	7 327 280
Dexamethasone KRKA	5909991297879	40 mg	20 szt.	559,97 zł	0,6289 zł	0,0711 zł	1 349 600
Pabi-Dexamethason	5900411007351	20 mg	20 szt.	288,13 zł	0,6563 zł	0,0640 zł	594 400
Pabi-Dexamethason	5900411007313	8 mg	20 szt.	121,84 zł	0,6975 zł	0,0640 zł	667 360
Pabi-Dexamethason	5900411007276	4 mg	20 szt.	64,28 zł	0,7394 zł	0,0641 zł	2 409 920
Pabi-Dexamethason	5904374007854	1 mg	20 szt.	22,56 zł	0,6920 zł	0,4360 zł	2 760 880
Pabi-Dexamethason	5904374007861	0,5 mg	20 szt.	11,65 zł	0,5510 zł	0,6140 zł	102 910
Średnia ważona					0,6954 zł	0,1107 zł	-

Tabela 53.
Koszt deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych NFZ z bazy IKAR

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Dane sprzedażowe 02.2023-01.2024		Koszt leku za mg
				Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	
Demezón	5909991389208	4 mg	20 szt.	2 355 520	1 530 041 zł	0,6496 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Dane sprzedażowe 02.2023-01.2024		Koszt leku za mg
				Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	
Demezón	5909991389178	1 mg	40 szt.	570 040	374 238 zł	0,6565 zł
Dexamethasone Krka	5909991472603	8 mg	20 szt.	257 760	169 292 zł	0,6568 zł
Dexamethasone Krka	5909991484729	20 mg	20 szt.	29 200	18 154 zł	0,6217 zł
Dexamethasone KRKA	5909991297763	20 mg	20 szt.	4 124 000	2 664 825 zł	0,6462 zł
Dexamethasone KRKA	5909991297633	8 mg	20 szt.	3 821 840	2 488 296 zł	0,6511 zł
Dexamethasone KRKA	5909991297480	4 mg	20 szt.	7 327 280	4 870 334 zł	0,6647 zł
Dexamethasone KRKA	5909991297879	40 mg	20 szt.	1 349 600	856 834 zł	0,6349 zł
Pabi-Dexamethason	5900411007351	20 mg	20 szt.	594 400	384 533 zł	0,6469 zł
Pabi-Dexamethason	5900411007313	8 mg	20 szt.	667 360	439 236 zł	0,6582 zł
Pabi-Dexamethason	5900411007276	4 mg	20 szt.	2 409 920	1 627 052 zł	0,6751 zł
Pabi-Dexamethason	5904374007854	1 mg	20 szt.	2 760 880	1 782 864 zł	0,6458 zł
Pabi-Dexamethason	5904374007861	0,5 mg	20 szt.	102 910	50 466 zł	0,4904 zł
Średnia ważona						0,6544 zł

Tabela 54.
Cena deksametazonu - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba miligramów)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[72]	17 000	8 296,00 zł	0,4880 zł
[72]	104 000	62 604,36 zł	0,6020 zł
[72]	40 000	20 201,40 zł	0,5050 zł
[72]	40 000	23 963,00 zł	0,5991 zł
[73]	800	444,96 zł	0,5562 zł
[73]	11 200	6 199,20 zł	0,5535 zł
[74]	142 400	82 535,87 zł	0,5796 zł
[75]	32 000	19 372,61 zł	0,6054 zł
Średnia ważona			0,5772 zł

Do dalszych analiz przyjęto najniższą cenę jednostkową deksametazonu spośród odnalezionych tj. cenę na podstawie przetargów wynoszącą 0,58 zł (Tabela 55). W analizie nie uwzględniono

odpłatności pacjenta dla deksametazonu, mając na uwadze jej znikomą wartość w porównaniu z całościowymi kosztami wykorzystanymi w analizie. Założenie takie nie ma wpływu na wyniki analizy.

Tabela 55.
Koszty deksametazonu za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Deksametazon	0,58 zł	Dane z przetargów

Całkowity koszt chemioterapii pomostowej przed podaniem AXI-CEL oszacowano na 34,63 zł (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt całkowity chemioterapii pomostowej

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Dawka	Czas trwania	Koszt całkowity
Deksametazon	0,58 zł	30 mg	2 dni	34,63 zł

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

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

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

W obliczeniach dla ■■■■ pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , i którzy w związku z tym najpewniej będą wymagali dłuższej hospitalizacji (w tym z powodu wystąpienia CRS), przypisano koszt odpowiadający średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą S02, pozostałym pacjentom przypisano koszt średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2022 roku rozliczonej grupą S03 [39]. Należy jednak mieć na uwadze, że prawdopodobnie przeważająca część hospitalizacji będzie rozliczona grupą S02 ze względu na chęć dłuższego monitorowania pacjenta. W związku z powyższym w analizie wrażliwości założono, że koszt hospitalizacji związanej z infuzją AXI-CEL będzie odpowiadać średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2022 roku rozliczonej grupą S02 i będzie wynosić 56 866,07 zł (scenariusz K_P_AXI) (Tabela 57).

Ponieważ zgodnie z badaniem ZUMA-7 AXI-CEL został podany ostatecznie [REDAKTED] pacjentów zakwalifikowanych do leczenia (por. rozdz. 3.6.1.1), w analizie koszt hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL naliczono również [REDAKTED] pacjentów.

Tabela 57.
Koszt związany z podaniem AXI-CEL

Grupa JGP	Odsetek pacjentów, którym przypisano dany koszt	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2020 roku	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji
S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	[REDAKTED]	34 256,67 zł	1,66 zł	56 866,07 zł
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	[REDAKTED]	6 778,33 zł	1,66 zł	11 252,03 zł
Średni koszt związany z podaniem AXI-CEL				[REDAKTED]

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.030.02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

W momencie wystąpienia CRS stopnia ≥ 3 (por. rozdz. 3.3), pacjentowi podaje się tocilizumab w dawce 8 mg/kg masy ciała dożylnie przez 1 godzinę, maksymalnie 4 dawki [16]. TOC jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, tzn. w innym wskazaniu niż analizowane. Koszt terapii tym lekiem nie będzie zatem ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem AXI-CEL, stąd koniecznym jest uwzględnienie dodatkowo kosztów terapii TOC. Koszt jednostkowy tocilizumabu określono na podstawie przetargów (Tabela 59). Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu w grudniu 2023 z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 58). W obliczeniach uwzględniono cenę realną z serwisu IkarPro, ponieważ była ona niższa niż cena z przetargów.

Tabela 58.
Koszt tocilizumabu – cena realna z serwisu IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
Tocilizumabum	RoActemra	5909990678259	20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	3,6720 zł
Tocilizumabum	RoActemra	5909990678266	20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	3,6656 zł
Tocilizumabum	RoActemra	5909990678273	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	3,6720 zł
Tocilizumabum	RoActemra	5000471007046	20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	-
Tocilizumabum	RoActemra	5000471007039	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	-
Tocilizumabum	Tyenne	4052682073366	20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	-
Tocilizumabum	Tyenne	4052682073342	20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	-
Tocilizumabum	Tyenne	4052682073328	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	-
Minimalna cena za mg					3,6656 zł

Tabela 59.
Cena tocilizumabu - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[76]	4 000	14 688,00 zł	3,6720 zł
[77]	32 000	117 504,00 zł	3,6720 zł
[78]	31 120	114 272,64 zł	3,6720 zł
[79]	75 600	277 603,20 zł	3,6720 zł
[80]	67 640	248 374,08 zł	3,6720 zł
[81]	33 120	121 616,64 zł	3,6720 zł
[82]	61 400	225 460,80 zł	3,6720 zł
[83]	20 000	73 440,00 zł	3,6720 zł
[84]	4 000	14 688,00 zł	3,6720 zł
[85]	20 400	74 908,08 zł	3,6720 zł
[86]	160 000	587 520,00 zł	3,6720 zł
[87]	136 000	499 392,00 zł	3,6720 zł
[88]	38 000	139 536,00 zł	3,6720 zł
[89]	57 200	210 038,40 zł	3,6720 zł
[90]	2 000	73 440,00 zł	3,6720 zł
Średnia ważona cena			3,6720 zł

Tabela 60.
Koszt terapii TOC związanych z podaniem AXI-CEL

Terapia	Dawka	Maksymalna liczba dawek	Koszt płatnika	
			za mg TOC	za 4 dawki TOC
TOC	8 mg/kg m.c.	4	3,6656 zł	9 883,68 zł

Koszt wyznaczono przy założeniu średniej masy ciała 84,3 kg.

Oszacowany koszt, jaki NFZ ponosi w związku z procedurą podania produktu Yescarta® przedstawiono poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt związany z podaniem AXI-CEL – koszt jednorazowy w momencie infuzji

Koszt	Wartość	Odsetek pacjentów w ramieniu AXI-CEL, u których naliczany jest koszt ^a
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	4 238,12 zł	■
Koszt chemioterapii pomostowej	34,63 zł	■
Koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS	9 883,68 zł	■
Pozostałe koszty związane z podaniem AXI-CEL	30 570,92 zł	■

a) na podstawie danych z badania ZUMA-7 przyjętych w modelu globalnym [6]

3.6.2. Koszty terapii standardowej (ST)

W ramach terapii standardowej (ST) w analizie uwzględniono następujące schematy chemoimmunoterapii:

- R-DHAP (rytuksymab z deksametazonem, cytarabiną, cisplatyną),
- R-ESHAP (rytuksymab z etopozydem, cytarabiną, cisplatyną i metyloprednizolonem),
- R-ICE (rytuksymab z ifosfamidem, karboplatyną i etopozydem),
- R-GDP (rytuksymab z gemcytabiną, deksametazonem i cisplatyną).

W rozdz. 3.6.2.1 i 3.6.2.2 opisano koszty leków wchodzących w skład tych schematów oraz koszty ich podania.

Po podaniu chemoimmunoterapii w kolejnym kroku u części pacjentów możliwe jest wykonanie przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT). Koszt tej procedury przedstawiono w rozdziale 3.6.2.3.

3.6.2.1. KOSZTY CHEMOIMMUNOTERAPII

W celu wyznaczenia kosztu chemoimmunoterapii uwzględniono koszty następujących substancji czynnych:

- rytuksymab (postać dożylna),
- deksametazon (postać doustna),
- cytarabina (postać dożylna),
- cisplatyna (postać dożylna),
- etopozyd (postać dożylna),
- metyloprednizolon (postać dożylna),
- ifosfamid (postać dożylna),
- karboplatyna (postać dożylna),
- gemcytabina (postać dożylna),
- mesna (postać dożylna).

Aktualnie w Polsce rytuksymab jest refundowany w ramach chemioterapii oraz programu lekowego B.33 *Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)* [17]. W populacji docelowej refundowany będzie on w ramach katalogu chemioterapii.

Cytarabina, cisplatiną, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna, gemcytabina i mesna finansowane są w ramach chemioterapii [17].

Koszt deksametazonu przyjęto na podstawie danych przetargowych przedstawionych w rozdziale 3.6.1.4.

Metylprednizolon w formie dożylniej zgodnie z Obwieszczeniem MZ dostępny jest w ramach wykazu otwartego, jednakże tylko we wskazaniu stwardnienie rozsiane [17]. Dlatego w celu wyznaczenia kosztu jednostkowego metyloprednizolnu poszukiwano aktualnych przetargów.

Ceny poszczególnych leków zebrane zostały zgodnie z aktualnym Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [17] i przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 62).

Tabela 62.
Ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Rytuksymab					
MabThera	5909990418817	100 mg	2 fiol. a 10 ml	1 097,86 zł	5,4893 zł
MabThera	5909990418824	500 mg	1 fiol. a 50 ml	2 744,65 zł	5,4893 zł
Riximyo	7613421032982	500 mg	1 fiol.po 50 ml	2 744,65 zł	5,4893 zł
Riximyo	7613421032975	100 mg	2 fiol.po 10 ml	1 097,86 zł	5,4893 zł
Ruxience	5415062360521	500 mg	1 fiol.po 50 ml	2 524,28 zł	5,0486 zł
Ruxience	5415062360507	100 mg	1 fiol.po 10 ml	504,86 zł	5,0486 zł
Cytarabina					
Alexan	5909990181216	500 mg	1 fiol. a 10 ml	44,65 zł	0,0893 zł
Alexan	5909990181223	1000 mg	1 fiol. a 20 ml	89,29 zł	0,0893 zł
Alexan	5909990624935	0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	178,59 zł	0,0893 zł
Alexan	5909990640188	100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	8,96 zł	0,0896 zł
Cisplatyna					
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	37,78 zł	0,7556 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	7,56 zł	0,7560 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	75,56 zł	0,7556 zł
Cisplatinum Accord	5909990838745	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	7,56 zł	0,7560 zł
Cisplatinum Accord	5909990838769	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	37,78 zł	0,7556 zł
Cisplatinum Accord	5909990894772	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	66,40 zł	0,6640 zł
Etopozyd					
Etoposid – Ebewe	5909990776016	50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	8,00 zł	0,1600 zł
Etoposid – Ebewe	5909990776115	100 mg	1 fiol. a 5 ml	16,00 zł	0,1600 zł
Etoposid – Ebewe	5909990776214	200 mg	1 fiol. a 10 ml	32,00 zł	0,1600 zł
Etoposid – Ebewe	5909990776313	400 mg	1 fiol. a 20 ml	63,99 zł	0,1600 zł
Etopozyd Accord	5909991198121	20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,00 zł	0,1600 zł
Etopozyd Accord	5909991233303	20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	63,99 zł	0,1600 zł
Etopozyd Accord	5909991233297	20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	31,94 zł	0,1597 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Ifosfamid					
Holoxan	5909990241118	1 g	1 fiol.	115,34 zł	0,1153 zł
Holoxan	5909990241217	2 g	1 fiol.	230,68 zł	0,1153 zł
Karboplatyna					
Carbomedac	5909990816156	10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	15,07 zł	0,3014 zł
Carbomedac	5909990816194	10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	272,46 zł	0,2725 zł
Carbomedac	5909990816187	10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	180,88 zł	0,3015 zł
Carbomedac	5909990816170	10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	108,18 zł	0,2404 zł
Carbomedac	5909990816163	10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	42,36 zł	0,2824 zł
Carboplatin Accord	5909990851058	10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	180,88 zł	0,3015 zł
Carboplatin Accord	5909990776733	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	45,22 zł	0,3015 zł
Carboplatin Accord	5909990776740	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	135,66 zł	0,3015 zł
Carboplatin Accord	5909990776726	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	15,07 zł	0,3014 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450039	450 mg	1 fiol. a 45 ml	135,66 zł	0,3015 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990662753	600 mg	1 fiol. a 60 ml	180,88 zł	0,3015 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450022	150 mg	1 fiol. a 15 ml	45,22 zł	0,3015 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450015	50 mg	1 fiol. a 5 ml	15,07 zł	0,3014 zł
Carboplatin Pfizer	5909990477418	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	15,07 zł	0,3014 zł
Carboplatin Pfizer	5909990477432	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	108,18 zł	0,2404 zł
Carboplatin Pfizer	5909990477425	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	44,42 zł	0,2961 zł
Gemcytabina					
Gemcitabinum Accord	5909990976102	100 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	171,72 zł	0,0859 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976089	100 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	85,86 zł	0,0859 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976072	100 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	18,89 zł	0,0945 zł
Gemsol	5909990870998	200 mg	1 fiol. a 5 ml	18,89 zł	0,0945 zł
Gemsol	5909990871032	1000 mg	1 fiol. a 25 ml	94,45 zł	0,0945 zł
Gemsol	5909990871049	2000 mg	1 fiol. a 50 ml	188,90 zł	0,0945 zł
Mesna					
Mesnum	5909990265831	100 mg / ml	15 amp. a 4 ml	159,06 zł	0,0265 zł
Mesnum	5909991392086	100 mg / ml	15 amp. po 4 ml	159,06 zł	0,0265 zł
Mesnum	5909991438647	100 mg / ml	15 amp. po 4 ml	155,69 zł	0,0259 zł

Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu leków w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 63).

Tabela 63.
Ceny leków – cena realna z serwisu IkarPro

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg - grudzień 2023
Rytuksymab				
MabThera	5909990418817	100 mg	2 fiol. a 10 ml	5,2580 zł
MabThera	5909990418824	500 mg	1 fiol. a 50 ml	5,4415 zł
Riximyo	7613421032982	500 mg	1 fiol.po 50 ml	3,6825 zł
Riximyo	7613421032975	100 mg	2 fiol.po 10 ml	4,0306 zł
Ruxience	5415062360521	500 mg	1 fiol.po 50 ml	3,2908 zł
Ruxience	5415062360507	100 mg	1 fiol.po 10 ml	3,2938 zł
Minimalna cena za mg				3,2908 zł
Cytarabina				
Alexan	5909990181216	500 mg	1 fiol. a 10 ml	0,0871 zł
Alexan	5909990181223	1000 mg	1 fiol. a 20 ml	0,0876 zł
Alexan	5909990624935	0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	0,0879 zł
Alexan	5909990640188	100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	0,0880 zł
Minimalna cena za mg				0,0871 zł
Cisplatyna				
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	0,5134 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	0,6465 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	0,4997 zł
Cisplatinum Accord	5909990838745	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	0,6403 zł
Cisplatinum Accord	5909990838769	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	0,5649 zł
Cisplatinum Accord	5909990894772	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	0,4451 zł
Minimalna cena za mg				0,4451 zł
Etopozyd				
Etoposid – Ebewe	5909990776016	50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	0,1604 zł
Etoposid – Ebewe	5909990776115	100 mg	1 fiol. a 5 ml	0,1497 zł
Etoposid – Ebewe	5909990776214	200 mg	1 fiol. a 10 ml	0,1572 zł
Etoposid – Ebewe	5909990776313	400 mg	1 fiol. a 20 ml	0,1543 zł
Etopozyd Accord	5909991198121	20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	0,1541 zł
Etopozyd Accord	5909991233303	20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	0,1471 zł
Etopozyd Accord	5909991233297	20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	0,1520 zł
Minimalna cena za mg				0,1471 zł
Ifosfamid				
Holoxan	5909990241118	1 g	1 fiol.	0,1149 zł
Holoxan	5909990241217	2 g	1 fiol.	0,1141 zł
Minimalna cena za mg				0,1141 zł
Karboplatyna				

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg - grudzień 2023
Carbomedac	5909990816156	10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	0,2295 zł
Carbomedac	5909990816194	10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	0,2588 zł
Carbomedac	5909990816187	10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	0,2008 zł
Carbomedac	5909990816170	10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	0,2231 zł
Carbomedac	5909990816163	10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	0,2675 zł
Carboplatin Accord	5909990851058	10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	0,1954 zł
Carboplatin Accord	5909990776733	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	0,2301 zł
Carboplatin Accord	5909990776740	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	0,2142 zł
Carboplatin Accord	5909990776726	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	0,2648 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450039	450 mg	1 fiol. a 45 ml	0,2357 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990662753	600 mg	1 fiol. a 60 ml	0,2019 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450022	150 mg	1 fiol. a 15 ml	0,2623 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450015	50 mg	1 fiol. a 5 ml	0,2496 zł
Carboplatin Pfizer	5909990477418	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	0,2919 zł
Carboplatin Pfizer	5909990477432	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	0,1945 zł
Carboplatin Pfizer	5909990477425	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	0,2544 zł
Minimalna cena za mg				0,1945 zł
Gemcytabina				
Gemcitabinum Accord	5909990976102	100 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	0,0484 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976089	100 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	0,0538 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976072	100 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	0,0907 zł
Gemsol	5909990870998	200 mg	1 fiol. a 5 ml	0,0797 zł
Gemsol	5909990871032	1000 mg	1 fiol. a 25 ml	0,0470 zł
Gemsol	5909990871049	2000 mg	1 fiol. a 50 ml	0,0459 zł
Minimalna cena za mg				0,0459 zł
Mesna				
Mesnum	5909990265831	100 mg / ml	15 amp. a 4 ml	0,0221 zł
Mesnum	5909991392086	100 mg / ml	15 amp. po 4 ml	0,0245 zł
Mesnum	5909991438647	100 mg / ml	15 amp. po 4 ml	0,0224 zł
Minimalna cena za mg				0,0221 zł

Wykorzystano także najnowsze dane z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2024 r. [91]. W analizie uwzględniono średnie koszty substancji czynnych w styczniu 2024 r. ,które przedstawiono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Cena za mg
Rytuksymab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000055	3,4059 zł
Cisplatyna - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000009	0,4851 zł
Etopozyd - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000024	0,1527 zł
Karboplatyna - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000007	0,2127 zł
Gemcytabina - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000030	0,0475 zł
Mesnum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000041	0,0221 zł

Koszty leków określono na podstawie przetargów przedstawionych w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Ceny leków - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Rytuksymab			
[92]	600 000	2 255 947,20 zł	3,7599 zł
[93]	30 000	113 400,00 zł	3,7800 zł
[58]	124 000	679 965,41 zł	5,4836 zł
[94]	90 000	484 211,52 zł	5,3801 zł
[56]	735 000	2 937 060,00 zł	3,9960 zł
[92]	5 500	17 820,00 zł	3,2400 zł
[95]	3 000	11 340,00 zł	3,7800 zł
[96]	7 000	20 206,37 zł	2,8866 zł
[97]	414 000	880 826,40 zł	2,1276 zł
[98]	7 000	19 429,20 zł	2,7756 zł
[99]	34 000	102 081,60 zł	3,0024 zł
[100]	345 000	741 474,00 zł	2,1492 zł
[101]	550 000	1 170 180,00 zł	2,1276 zł
[102]	240 000	552 096,00 zł	2,3004 zł
[103]	34 500	134 136,00 zł	3,8880 zł
[104]	1 200 000	4 795 200,00 zł	3,9960 zł
[105]	42 000	167 378,40 zł	3,9852 zł
[106]	117 000	454 896,00 zł	3,8880 zł
[107]	500 000	1 879 200,00 zł	3,7584 zł
[108]	40 000	155 088,00 zł	3,8772 zł
[109]	270 000	1 076 004,00 zł	3,9852 zł
[110]	1 000 000	1 922 400,00 zł	1,9224 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[111]	211 000	615 276,00 zł	2,9160 zł
[112]	65 000	271 479,60 zł	4,1766 zł
[113]	434 000	1 260 059,98 zł	2,9034 zł
[114]	84 000	234 964,80 zł	2,7972 zł
[115]	260 000	1 412 283,50 zł	5,4319 zł
[116]	150 000	468 180,00 zł	3,1212 zł
[117]	7 400	38 201,76 zł	5,1624 zł
[118]	113 500	371 417,40 zł	3,2724 zł
[119]	950 000	3 108 780,00 zł	3,2724 zł
[120]	30 000	155 196,00 zł	5,1732 zł
[61]	14 000	45 360,00 zł	3,2400 zł
[61]	37 500	121 500,00 zł	3,2400 zł
[121]	8 500	27 540,00 zł	3,2400 zł
[122]	220 000	482 328,00 zł	2,1924 zł
[123]	960 000	2 115 072,00 zł	2,2032 zł
[124]	7 000	24 192,00 zł	3,4560 zł
[125]	3 600	11 780,64 zł	3,2724 zł
Średnia ważona cena			3,1512 zł
Cytarabina			
[126]	840 000	74 298,00 zł	0,0885 zł
[77]	280 000	24 766,56 zł	0,0885 zł
[59]	92 000	8 215,78 zł	0,0893 zł
[56]	1 760 000	157 158,14 zł	0,0893 zł
[68]	3 046 000	290 978,77 zł	0,0955 zł
[60]	48 000	4 240,51 zł	0,0883 zł
[122]	33 100	2 927,59 zł	0,0884 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0922 zł
Cisplatyna			
[57]	54 000	40 800,67 zł	0,7556 zł
[58]	139 200	84 758,40 zł	0,6089 zł
[59]	52 500	23 680,62 zł	0,4511 zł
[56]	116 500	75 869,46 zł	0,6512 zł
[73]	35 000	18 654,30 zł	0,5330 zł
[73]	100	94,82 zł	0,9482 zł
[73]	6 000	3 674,16 zł	0,6124 zł
[68]	9 100	5 582,27 zł	0,6134 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[60]	17 000	9 253,44 zł	0,5443 zł
[61]	15 000	6 940,08 zł	0,4627 zł
[62]	200 000	108 860,00 zł	0,5443 zł
[127]	13 000	7 008,12 zł	0,5391 zł
Średnia ważona cena za mg			0,5859 zł
Etopozyd			
[58]	370 000	59 181,41 zł	0,1599 zł
[59]	75 000	12 417,30 zł	0,1656 zł
[56]	390 000	60 779,16 zł	0,1558 zł
[73]	5 000	1 077,30 zł	0,2155 zł
[73]	14 000	2 381,40 zł	0,1701 zł
[73]	100 000	16 726,50 zł	0,1673 zł
[68]	140 000	21 428,52 zł	0,1531 zł
[64]	56 500	8 998,29 zł	0,1593 zł
[60]	80 000	13 608,00 zł	0,1701 zł
[61]	36 000	6 220,80 zł	0,1728 zł
[62]	230 000	35 691,40 zł	0,1552 zł
Średnia ważona cena za mg			0,1594 zł
Metylprednizolon			
[72]	12 500	1 924,56 zł	0,1540 zł
[72]	600 000	164 268,00 zł	0,2738 zł
[72]	60 000	4 408,99 zł	0,0735 zł
[128]	611 000	65 784,96 zł	0,1077 zł
[129]	500 000	22 134,60	0,0443 zł
[129]	15 000	1 098,36	0,0732 zł
[129]	2 000	549,18	0,2746 zł
[130]	1 597 116	203 396,77 zł	0,1274 zł
[131]	575 000	49 601,16 zł	0,0863 zł
[132]	210 000	18 629,35 zł	0,0887 zł
[133]	975 000	42 278,30 zł	0,0434 zł
[134]	20 000	1 463,62 zł	0,0732 zł
[135]	527 000	57 810,24 zł	0,1097 zł
[136]	304 000	20 662,99 zł	0,0680 zł
Średnia ważona cena za mg			0,1088 zł
Ifosfamid			
[55]	400 000	46 133,28 zł	0,1153 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[55]	2 000 000	230 666,40 zł	0,1153 zł
[126]	1 300 000	149 934,00 zł	0,1153 zł
[94]	130 000	14 993,32 zł	0,1153 zł
[59]	600 000	70 986,24 zł	0,1183 zł
[56]	1 880 000	216 826,42 zł	0,1153 zł
[68]	150 000	20 482,57 zł	0,1366 zł
[60]	180 000	21 384,00 zł	0,1188 zł
[137]	240 000	27 647,41 zł	0,1152 zł
[61]	10 000	1 263,06 zł	0,1263 zł
[61]	20 000	2 282,69 zł	0,1141 zł
[64]	30 000	3 549,32 zł	0,1183 zł
Średnia ważona cena za mg			0,1162 zł
Karboplatyna			
[126]	1 300 000	353 808,00 zł	0,2722 zł
[58]	1 017 000	273 277,80 zł	0,2687 zł
[59]	330 500	78 561,90 zł	0,2377 zł
[56]	1 050 000	238 140,00 zł	0,2268 zł
[73]	3 750	1 190,70 zł	0,3175 zł
[73]	45 000	11 907,00 zł	0,2646 zł
[73]	750	280,75 zł	0,3743 zł
[68]	1 450	391,42 zł	0,2699 zł
[73]	90 000	22 453,20 zł	0,2495 zł
[60]	250 000	51 030,00 zł	0,2041 zł
[61]	84 000	20 412,00 zł	0,2430 zł
[64]	68 250	15 643,37 zł	0,2292 zł
Średnia ważona cena za mg			0,2516 zł
Gemcytabina			
[66]	75 000	3 663,36 zł	0,0488 zł
[58]	2 124 000	119 104,98 zł	0,0561 zł
[59]	970 000	42 203,70 zł	0,0435 zł
[56]	2 900 000	197 316,00 zł	0,0680 zł
[73]	50 000	2 280,42 zł	0,0456 zł
[73]	20 000	1 836,00 zł	0,0918 zł
[73]	160 000	6 585,41 zł	0,0412 zł
[68]	5 200 000	650 907,19 zł	0,1252 zł
[60]	800 000	36 288,00 zł	0,0454 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[61]	600 000	34 020,00 zł	0,0567 zł
[62]	2 000 000	113 400,00 zł	0,0567 zł
[64]	201 000	9 037,98 zł	0,0450 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0806 zł
Mesna			
[58]	540 000	13 996,80 zł	0,0259 zł
[138]	4 200 000	108 297,00 zł	0,0258 zł
[128]	360 000	9 447,87 zł	0,0262 zł
[139]	480 000	12 571,20 zł	0,0262 zł
[66]	480 000	12 506,40 zł	0,0261 zł
[59]	360 000	9 331,20 zł	0,0259 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0259 zł

Podsumowanie przyjętych kosztów poszczególnych leków wraz ze wskazaniem źródła, na podstawie którego przyjęto dany koszt, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 66). Przy wyborze danej ceny leku uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości.

Tabela 66.
Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Rytuksymab	3,15 zł	Przetargi
Deksametazon	0,58 zł	Przetargi
Cytarabina	0,09 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Cisplatyna	0,45 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Etopozyd	0,15 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Metyloprednizolon	0,11 zł	Przetargi
Ifosfamid	0,11 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Karboplatyna	0,19 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Gemcytabina	0,05 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Mesna	0,02 zł	Cena realna z serwisu IkarPro

Uwzględniając do wyżej ustalonych kosztów jednostkowych poszczególnych substancji czynnych dawkowanie ST przyjęte w analizie (patrz rozdz. 3.5.4) oszacowano średni koszt każdego ze schematów na cykl 21-dniowy (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszty schematów ST na cykl

Schemat	Lek	Dawka	Koszt leku na dawkę ^a	Liczba podań / cykl	Koszt schematu na cykl (21 dni)
R-DHAP	Rytuksymab	375 mg/m ²	2 330,87 zł	1	2 855 zł
	Deksametazon	40 mg	23,09 zł	4	
	Cytarabina	2000 mg/m ²	343,66 zł	1	
	Cisplatyna	100 mg/m ²	87,79 zł	1	
R-ESHAP	Rytuksymab	375 mg/m ²	2 330,87 zł	1	3 081 zł
	Etopozyd	40 mg/m ²	11,60 zł	4	
	Cytarabina	2000 mg/m ²	343,66 zł	1	
	Cisplatyna	25 mg/m ²	21,95 zł	4	
	Metylprednizolon	500 mg	54,42 zł	5	
R-ICE	Rytuksymab	375 mg/m ²	2 330,87 zł	1	3 766 zł
	Ifosfamid	5000 mg/m ²	1 124,97 zł	1	
	Karboplatyna	5 AUC (475 mg)	92,37 zł	1	
	Etopozyd	100 mg/m ²	29,01 zł	3	
	Mesna	3000 mg/m ²	130,60 zł	1	
R-GDP	Rytuksymab	375 mg/m ²	2 330,87 zł	1	2 670 zł
	Gemcytabina	1000 mg/m ²	90,54 zł	2	
	Deksametazon	40 mg	23,09 zł	4	
	Cisplatyna	75 mg/m ²	65,84 zł	1	

a) obliczono przy uwzględnieniu powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej [] m²

3.6.2.2. KOSZTY PODANIA

Przyjęto, że podanie leków z katalogu chemioterapii w postaci iniekcji odbywać się będzie w ramach hospitalizacji. Jednostkowe koszty podania w postaci iniekcji zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktem zmieniającym: 35/2024/DGL) [70, 71]. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów podania poszczególnych schematów ST w postaci iniekcji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii w postaci iniekcji

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,64 zł	639,40 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 1-3)	686	1,64 zł	1 125,04 zł

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejny)	612,73		1 004,88 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.112.02 oraz 03.0000.113.02

Uwzględniając powyższe koszty jednostkowe oraz częstotliwość podania leków w ramach schematów ST przyjętą w analizie (por. rozdz. 3.5.4) oszacowano średni koszt podania leków dla każdego schematu ST na cykl 21-dniowy (Tabela 69)

Tabela 69.
Koszty podania leków dla schematów ST na cykl

Schemat	Koszt podania na cykl (21 dni)
R-DHAP	2 250 zł
R-ESHAP	5 385 zł
R-ICE	3 375 zł
R-GDP	1 279 zł

3.6.2.3. KOSZTY ZWIĄZANE Z ASCT

Koszt procedury ASCT określony został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2022 roku rozliczonej grupą JGP S21 – Przeszczerpienie autologicznych komórek krwiotwórczych zgodnie ze Statystykami NFZ [140] (Tabela 70).

Tabela 70.
Koszt związany z ASCT

Grupa JGP	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu*	Koszt płatnika
S21 – Przeszczerpienie autologicznych komórek krwiotwórczych	57 761,50	1,57 zł	90 547,16 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.130.0202 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

Zgodnie ze Statystykami NFZ [140] w 2022 roku u 69% pacjentów rozliczanych grupą S21 wykonano procedurę 99.25 *Wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego, a chemioterapia stanowiła produkt dosumowany do grupy*. Dlatego w analizie przyjęto, że w ramach kosztu hospitalizacji wyznaczonego powyżej (Tabela 70) rozliczany jest również koszt chemioterapii wysokodawkowej (BEAM) stosowanej przed wykonaniem ASCT i nie naliczono dodatkowego kosztu związanego z jej podaniem.

Zgodnie z danymi przyjętymi w modelu globalnym na podstawie badania ZUMA-7, procedura pozyskiwania komórek macierzystych ASCT wykonana została u [REDACTED] pacjentów w ramieniu ST, natomiast sama procedura ASCT – u [REDACTED] pacjentów [6]. Ze względu na sposób rozliczania ASCT w Polsce, który nie rozróżnia samego pobrania komórek macierzystych oraz procedury ASCT, w ramach

analizy koszt grupy S21 wyznaczony w tabeli powyżej (Tabela 70) naliczono u [REDACTED] pacjentów w ramieniu ST. W ramach scenariusza AS analizy wrażliwości koszt ten naliczono u [REDACTED] pacjentów w ramieniu ST (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszty związane z ASCT uwzględnione w analizie

Scenariusz	Analiza podstawowa	Scenariusz AS
Koszt związany z ASCT	90 547,16 zł	
Odsetek pacjentów w ramieniu ST, którym naliczany jest koszt ASCT	[REDACTED]	[REDACTED]

3.6.3. Koszty kolejnych linii leczenia

Zgodnie z rozkładem terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 3.5.3), w analizie uwzględniono następujące substancje czynne i schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia:

- chemoimmunoterapia,
- POLA+BR,
- TISA-CEL,
- AXI-CEL,
- TAF+LEN,
- radioterapia,
- ASCT,
- allo-SCT.

Koszt powyższych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17]. Uwzględniono również dane z przetargów i na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [54] oraz danych dotyczących realnych cen leków w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań). Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych dla danego leku w tym raporcie została określona na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ, natomiast wydatki na dany lek w programie lekowym B.12.FM oszacowano w oparciu o dane z raportu refundacyjnego (komunikat DGL) i rozkładu liczby rozliczonych jednostek z uchwały pomiędzy programami (jeśli substancja jest refundowana w kilku programach). Zebrane informacje przedstawiono w poniższych rozdziałach (3.6.3.1, 3.6.3.2, 3.6.3.3, 3.6.3.4, 3.6.3.6, 3.6.3.7, 3.6.3.8).

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [6] w analizie podstawowej przyjęto, że koszty kolejnych linii leczenia mogą być naliczone w ciągu maksymalnie 5 lat od rozpoczęcia leczenia AXI-CEL lub ST (zgodnie z krzywą TTNT – por. rozdz. 3.2.4). W ramach scenariusza NC analizy wrażliwości usunięto

ograniczenie pięcioletnie w naliczaniu kosztów kolejnej linii i założono, że pacjent może zastosować kolejną linię w każdym momencie horyzontu czasowego analizy zgodnie z krzywą TTNT.

3.6.3.1. KOSZT CHEMOIMMUNOTERAPII

Koszt leków i koszty podania schematów chemoimmunoterapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęto takie, jak dla schematów uwzględnionych w ramach ST (por. rozdz. 3.6.2.1, 3.6.2.2) (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszty schematów chemoimmunoterapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Schemat	Udział terapii ^a	Koszt leków na cykl (21 dni)	Koszt podania na cykl (21 dni)
R-DHAP	22%	2 855 zł	2 250 zł
R-ESHAP	3%	3 081 zł	5 385 zł
R-ICE	50%	3 766 zł	3 375 zł
R-GDP	25%	2 670 zł	1 279 zł
Średni koszt chemoimmunoterapii w kolejnej linii na cykl		3 271 zł	2 663 zł

a) przyjęto jak udziały schematów w ramach ST, znormalizowane do 100% (por. rozdz. 3.5.2)

3.6.3.2. KOSZT POLA+BR

Koszt polatuzumabu wedotyny określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17], danych z przetargów, na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [54] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 73, Tabela 74, Tabela 75, Tabela 76).

Dane z Obwieszczenia MZ zamieszczono poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Koszt polatuzumabu wedotyny na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Polatuzumabum vedotinum	Polivy	7613326024143	140 mg	1 fiol. Proszku	47 490,84 zł	339,22 zł
Polatuzumabum vedotinum	Polivy	7613326029353	30 mg	1 fiol. Proszku	10 296,57 zł	343,22 zł

Szczegółowe dane dotyczące przetargów zobrazowane są w poniższej tabeli (Tabela 74).

Tabela 74.
Cena polatuzumabu wedotyny - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[141]	3 700	825 628,90 zł	223,14 zł
[142]	2 940	656 040,09 zł	223,14 zł
[143]	19 800	4 418 229,69 zł	223,14 zł
[103]	13 100	2 923 173,58 zł	223,14 zł
[144]	3 300	736 372,30 zł	223,14 zł
[145]	8 640	1 927 954,80 zł	223,14 zł
[146]	12 000	2 677 665,60 zł	223,14 zł
[147]	2 900	647 114,72 zł	223,14 zł
[148]	4 300	959 514,50 zł	223,14 zł
[149]	6 540	1 459 354,84 zł	223,14 zł
[150]	340	75 867,19 zł	223,14 zł
[151]	1 550	345 871,51 zł	223,14 zł
[152]	17 580	3 922 853,72 zł	223,14 zł
[153]	3 000	669 429,36 zł	223,14 zł
[154]	5 500	1 227 286,51 zł	223,14 zł
[155]	25 000	5 578 470,00 zł	223,14 zł
[156]	7 650	1 707 011,82 zł	223,14 zł
[157]	1 500	334 714,68 zł	223,14 zł
[158]	8 000	1 785 142,37 zł	223,14 zł
[196]	2 110	470 831,53 zł	223,14 zł
[159]	13 000	2 900 857,40 zł	223,14 zł
Średnia ważona			223,14 zł

Natomiast dane ze sprawozdań z działalności NFZ za rok 2023 przedstawiono poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszt polatuzumabu wedotyny na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Rok 2023				
Polatuzumabum vedotinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000227	83 640	18 456 821,48 zł	220,67 zł

Tabela poniżej przedstawia ceny realne opakowań polatuzumabu wedotyny w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54] (Tabela 76).

Tabela 76.
Koszt polatuzumabu wedotyny – cena realna z serwisu IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
Polatuzumabum vedotinum	Polivy	7613326024143	140 mg	1 fiol. Proszku	223,12 zł
Polatuzumabum vedotinum	Polivy	7613326029353	30 mg	1 fiol. Proszku	220,45 zł
Minimalna cena za mg					220,45 zł

Koszty rytuksymabu przyjęto jak w rozdziale 3.6.2.1.

Koszt bendamustyny określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17], danych z przetargów i na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. [91] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 77, Tabela 78, Tabela 79, Tabela 80).

Dane z Obwieszczenia MZ zamieszczono poniżej (Tabela 73).

Tabela 77.
Koszt bendamustyny na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	5909991198183	2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	1 659,96 zł	3,32 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	5909991198145	2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	414,99 zł	3,32 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark	5902020241508	2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	1 659,96 zł	3,32 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark	5902020241492	2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	414,99 zł	3,32 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva	5909991267292	2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	222,09 zł	1,78 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva	5909991267285	2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	888,36 zł	1,78 zł

Szczegółowe dane dotyczące przetargów dla bendamustyny zobrazowane są w poniższej tabeli (Tabela 74).

Tabela 78.
Cena bendamustyny - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[55]	120 000	108 527,04 zł	0,90 zł
[66]	2 500	2 679,09 zł	1,07 zł
[56]	72 000	77 899,09 zł	1,08 zł
[68]	115 000	113 898,96 zł	0,99 zł
[60]	1 500	2 669,76 zł	1,78 zł
[61]	7 500	9 088,20 zł	1,21 zł
[61]	625	771,12 zł	1,23 zł
[160]	60 000	64 665,60 zł	1,08 zł
[161]	1 750	2 182,53 zł	1,25 zł
[162]	1 000	1 112,40 zł	1,11 zł
Średnia ważona cena			1,00 zł

Natomiast dane z komunikatu DGL przedstawiono poniżej (Tabela 75). W analizie uwzględniono średnie koszty substancji czynnych w styczniu 2024 r..

Tabela 79.
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ – dane za styczeń 2024 r.

Substancja czynna	Kod świadczenia	Cena za mg
Bendamustini hydrochloridum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000075	1,32 zł

Tabela poniżej przedstawia ceny realne opakowań polatuzumabu wedotyny w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54] (Tabela 80).

Tabela 80.
Koszt bendamustyny – cena realna z serwisu IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg - grudzień 2023
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	5909991198183	2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	1,2743 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	5909991198145	2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	1,5034 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark	5902020241508	2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	1,5262 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark	5902020241492	2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	1,9866 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva	5909991267292	2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1,3936 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Zentiva	5909991267285	2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1,2954 zł

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg - grudzień 2023
Minimalna cena za mg					1,2743 zł

W analizie dla każdej substancji przyjęto najniższy z dostępnych kosztów jednostkowych. Podsumowanie kosztów jednostkowych dla polatuzumabu wedotyny, rytuksymabu oraz bendamustyny wraz ze źródłem pochodzenia przedstawiono poniżej (Tabela 81).

Tabela 81.
Podsumowanie kosztów polatuzumabu wedotyny, rytuksymabu oraz bendamustyny – przyjęte koszty za mg

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Polatuzumabu wedotyny	220,45 zł	Ceny realne z serwisu IkarPro
Rytuksymab	3,15 zł	Dane z przetargów
Bendamustyna	1,00 zł	Dane z przetargów

Na podstawie przyjętych kosztów jednostkowych obliczono koszt terapii polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną na cykl (Tabela 82) (Tabela 83).

Tabela 82.
Koszt schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną na cykl

Schemat	Lek	Dawka	Koszt leku na dawkę ^a	Liczba podań / cykl	Koszt schematu na cykl (21 dni)
Polatuzumab wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną	Rytuksymab	375 mg/m ²	2 330,87 zł	1	36 123 zł
	Bendamustyna	90 mg/m ²	178,28 zł	2	
	Polatuzumabu wedotyny	1,8 mg/kg	33 435,94 zł	1	

a) obliczono przy uwzględnieniu powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej [] m² oraz masy ciała [] kg

Koszt podania polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (wraz z aktami zmieniającymi: 183/2023/DGL, 7/2024/DGL) [47, 48]. W analizie uwzględniono koszt świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* (Tabela 83).

Tabela 83.
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Poniżej przedstawiono koszt podania polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną przy założeniu 2-dniowej hospitalizacji na cykl leczenia zgodnie z przyjętym dawkowaniem schematu (Tabela 83).

Tabela 84.
Koszt podania schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną na cykl

Schemat	Koszt podania na cykl (21 dni)
Polatuzumab wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną	1 596 zł

3.6.3.3. KOSZT TISAGENLECLEUCELU

Koszt tisagenlecleucelu określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17], danych z przetargów, na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [54] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 85, Tabela 86, Tabela 87, Tabela 88).

Tabela 85.
Koszt TISA-CEL na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za opakowanie
Tisagenlecleucelum	Kymriah	5909991384388	1200000 – 600000000 komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	1 375 920,00 zł	1 375 920,00 zł

Dane z przetargów zamieszczono poniżej (Tabela 86).

Tabela 86.
Cena TISA-CEL - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba opakowań)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie
[163]	15	20 606 400,00 zł	1 373 760,00 zł
Średnia ważona cena			1 373 760,00 zł

Koszt na podstawie danych ze sprawozdań NFZ widoczny jest w tabeli poniżej (Tabela 87).

Tabela 87.
Koszt TISA-CEL na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 opakowanie)
Rok 2023				
Tisagenlecleucelum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 zest.	5.08.09.0000207	32	43 960 320	1 373 760 zł

Tabela poniżej przedstawia cenę realną TISA-CEL w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54] (Tabela 88).

Tabela 88.
Koszt TISA-CEL – cena realna z serwisu IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna / opakowanie – grudzień 2023
Tisagenlecleucelum	Kymriah	5909991384388	1200000 – 6000000000 komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	1 373 760,00 zł

Wszystkie źródła danych (za wyjątkiem Obwieszczenia MZ) podają taki sam rzeczywisty koszt TISA-CEL, został on zatem przyjęty w obliczeniach (Tabela 89). Koszt ten jest niższy niż koszt wynikający z Obwieszczenia MZ.

Tabela 89.
Koszt jednostkowy TISA-CEL przyjęty do dalszych analiz

Substancja	Koszt leku za opakowanie
TISA-CEL	1 373 760,00 zł

Dodatkowo dla TISA-CEL w kolejnej linii uwzględniono koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leukaferezy, koszty podania TISA-CEL oraz koszty chemioterapii limfodeplecyjnej zgodnie z wartościami przyjętymi dla AXI-CEL w 2. linii leczenia (por. rozdz. 3.6.1) (Tabela 96).

Tabela 90.
Pozostałe koszty związane z infuzją TISA-CEL w kolejnej linii

Parametr	Wartość
Koszt kwalifikacji do PL	554,32 zł
Koszt leukaferezy	7 667,13 zł
Koszt podania TISA-CEL	30 570,92 zł
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	4 238,12 zł

3.6.3.4. KOSZT AXI-CEL W KOLEJNEJ LINII

Koszt AXI-CEL w kolejnej linii określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17], danych z przetargów i na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [54] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 91, Tabela 92, Tabela 93, Tabela 94).

Koszt AXI-CEL na podstawie Obwieszczenia MZ zamieszczono poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.
Koszt AXI-CEL w kolejnej linii na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za opakowanie
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	5909991438487	0,4 x 10 ⁸ – 2 x 10 ⁸ komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	1 409 825,52 zł	1 409 825,52 zł

Dane z przetargów opisuje poniższa tabela (Tabela 92).

Tabela 92.
Cena AXI-CEL w kolejnej linii - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (ilość opakowań)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie
[164]	10	14 098 255,20 zł	1 409 825,52 zł
Średnia cena			1 409 825,52 zł

Informacje dotyczące kosztu AXI-CEL obliczono również na podstawie sprawozdań z działalności NFZ (Tabela 93).

Tabela 93.
Koszt AXI-CEL w kolejnej linii na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 opakowanie)
Rok 2023				
Axicabtagene ciloleucel - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 wor.	5.08.09.0000226	36	51 170 801,81	1 421 411,16 zł

Tabela poniżej przedstawia cenę realną AXI-CEL w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54] (Tabela 88).

Tabela 94.
Koszt AXI-CEL – cena realna z serwisu IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna – grudzień 2023
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	5909991438487	0,4 x 10 ⁸ – 2 x 10 ⁸ komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	1 419 358,85 zł
Minimalna cena za mg					1 419 358,85 zł

W analizie przyjęto najniższy koszt AXI-CEL stosowanego w kolejnej linii na podstawie danych z Obwieszczenia MZ (Tabela 95).

Tabela 95.
Koszt jednostkowy AXI-CEL w kolejnej linii przyjęty do dalszych analiz

Substancja	Koszt leku za opakowanie	Źródło
AXI-CEL	1 409 825,52 zł	Obwieszczenie MZ

Dodatkowo dla AXI-CEL w kolejnej linii uwzględniono koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leukaferezy, koszty podania AXI-CEL oraz koszty chemioterapii limfodeplecyjnej zgodnie z wartościami przyjętymi dla AXI-CEL w 2. linii leczenia (por. rozdz. 3.6.1) (Tabela 96).

Tabela 96.
Pozostałe koszty związane z infuzją AXI-CEL w kolejnej linii

Parametr	Wartość
Koszt kwalifikacji do PL	554,32 zł
Koszt leukaferezy	7 667,13 zł
Koszt podania AXI-CEL	30 570,92 zł
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	4 238,12 zł

3.6.3.5. KOSZT TAF + LEN

Koszty leków

Aktualnie w Polsce tafasytamab jest refundowany w ramach części III.A. (*Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL)*) programu lekowego B.12.FM. *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)* [17].

Koszt TAF w kolejnej linii określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17] i na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [54] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [54],

zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 97, Tabela 98, Tabela 99).

Koszt TAF na podstawie Obwieszczenia MZ zamieszczono poniżej (Tabela 97).

Tabela 97.
Cena tafasytamabu na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Minjuvi	9088885500694	200 mg	1 fiol. w proszku	4 252,36 zł	21,26 zł

Informacje dotyczące kosztu TAF obliczono również na podstawie sprawozdań z działalności NFZ (Tabela 98).

Tabela 98.
Koszt TAF w kolejnej linii na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Rok 2023				
Tafasitamabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000268	267 058	3 295 472,23	12,34 zł

Tabela poniżej przedstawia cenę realną TAF w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54] (Tabela 99).

Tabela 99.
Koszt TAF – cena realna z serwisu IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
Tafasitamabum	Minjuvi	9088885500694	200 mg	1 fiol. w proszku	12,34 zł
Minimalna cena za mg					12,34 zł

Koszt tafasytamabu uwzględniony w analizie ostatecznie przyjęto na podstawie danych IkarPro dotyczących cen realnych (Tabela 100).

Tabela 100.
Koszt jednostkowy TAF w kolejnej linii przyjęty do dalszych analiz

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Tafasytamab	12,34 zł	Cena realna z serwisu IkarPro

Lenalidomid finansowany jest w ramach chemioterapii [17]. Koszt lenalidomidu określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17], danych z przetargów oraz na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. [91]. Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu lenalidomidu w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań).

Cena lenalidomidu zgodna z aktualnym Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [17] została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 101).

Tabela 101.
Ceny lenalidomidu na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Lenalidomid					
Kleder	5909991450946	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Kleder	5909991450953	20 mg	21 szt.	2 211,76 zł	5,27 zł
Kleder	5909991450960	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Kleder	5909991466220	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Kleder	5909991466206	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Accord	5055565770870	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Accord	5055565770863	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Accord	5055565770856	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Accord	5055565770887	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Lenalidomide Aurovitas	5909991472245	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Lenalidomide Aurovitas	5909991472092	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Aurovitas	5909991472115	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Aurovitas	5909991472207	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Glenmark	8595112678565	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Glenmark	8595112678541	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Glenmark	8595112678558	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Lenalidomide Glenmark	8595112678572	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Lenalidomide Grindeks	5909991425197	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Lenalidomide Grindeks	5909991425098	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Grindeks	5909991425135	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Grindeks	5909991425159	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Krka	3838989737658	5 mg	21 szt. (blister)	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Krka	3838989737627	10 mg	21 szt. (blister)	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Krka	3838989737634	15 mg	21 szt. (blister)	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Krka	3838989737641	25 mg	21 szt. (blister)	2 764,69 zł	5,27 zł
Lenalidomide Medical Valley	5909991471965	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Medical Valley	5909991471996	25 mg	21 szt.	2 764,69 zł	5,27 zł
Lenalidomide Medical Valley	5909991471972	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Medical Valley	5909991471941	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Mylan	5901797710996	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Mylan	5901797710903	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Mylan	5901797710910	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Mylan	5901797710934	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Lenalidomide Pharmascience	5909991451455	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Pharmascience	5909991451394	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Pharmascience	5909991451431	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Pharmascience	5909991451493	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Lenalidomide Sandoz	5907626709100	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Sandoz	5907626709094	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Sandoz	5907626709070	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Sandoz	5907626709124	25 mg	21 szt.	2 764,69 zł	5,27 zł
Lenalidomide Teva	5909991470302	10 mg	21 szt. (blister)	1 105,88 zł	5,27 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Lenalidomide Teva	5909991470333	25 mg	21 szt. (blister)	2 764,70 zł	5,27 zł
Lenalidomide Teva	5909991470319	15 mg	21 szt. (blister)	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Teva	5909991470258	5 mg	21 szt. (blister)	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Zentiva	5909991447854	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Lenalidomide Zentiva	5909991447793	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Lenalidomide Zentiva	5909991447830	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Lenalidomide Zentiva	5909991447892	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Linorion	6432100056054	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Linorion	6432100056047	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Linorion	6432100056030	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Linorion	6432100056061	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Polalid	5909991480301	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Polalid	5909991480318	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Polalid	5909991480332	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł
Polalid	5909991480288	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Revlimid	5909990086764	15 mg	21 szt.	1 658,82 zł	5,27 zł
Revlimid	5909990086702	10 mg	21 szt.	1 105,88 zł	5,27 zł
Revlimid	5909990086696	5 mg	21 szt.	552,94 zł	5,27 zł
Revlimid	5909990086771	25 mg	21 szt.	2 764,70 zł	5,27 zł

Wykorzystano najnowsze dane z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. [91]. W analizie uwzględniono średni koszt lenalidomidu w styczniu 2024 r., który przedstawiono poniżej (Tabela 102).

Tabela 102.
Koszt lenalidomidu na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Cena za mg
Lenalidomidum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.10.00000975	0,3849 zł

Odnaleziono również przetargi dla lenalidomidu (Tabela 103).

Tabela 103.
Ceny lenalidomidu - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[94]	29 085	7 544,56 zł	0,2594 zł
[59]	128 100	38 352,31 zł	0,2994 zł
[165]	740 250	175 932,00 zł	0,2377 zł
[55]	71 400	18 683,14 zł	0,2617 zł
[56]	634 200	165 950,20 zł	0,2617 zł
[166]	105 840	26 290,66 zł	0,2484 zł
Średnia ważona cena			0,2532 zł

Tabela poniżej przedstawia ceny realne opakowań lenalidomidu w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [54] (Tabela 104).

Tabela 104.
Koszt lenalidomidu – cena realna z serwisu IkarPro

Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena realna za mg grudzień 2023
Kleder	15 mg	21 szt.	5909991450946	0,4411 zł
Kleder	20 mg	21 szt.	5909991450953	-
Kleder	25 mg	21 szt.	5909991450960	0,3892 zł
Kleder	5 mg	21 szt.	5909991466220	0,5286 zł
Kleder	10 mg	21 szt.	5909991466206	0,4407 zł
Lenalidomide Accord	15 mg	21 szt.	5055565770870	0,6223 zł
Lenalidomide Accord	10 mg	21 szt.	5055565770863	0,4419 zł
Lenalidomide Accord	5 mg	21 szt.	5055565770856	0,4488 zł
Lenalidomide Accord	25 mg	21 szt.	5055565770887	0,4146 zł
Lenalidomide Aurovitas	25 mg	21 szt.	5909991472245	-
Lenalidomide Aurovitas	5 mg	21 szt.	5909991472092	-
Lenalidomide Aurovitas	10 mg	21 szt.	5909991472115	-
Lenalidomide Aurovitas	15 mg	21 szt.	5909991472207	-
Lenalidomide Glenmark	15 mg	21 szt.	8595112678565	-
Lenalidomide Glenmark	5 mg	21 szt.	8595112678541	0,4496 zł
Lenalidomide Glenmark	10 mg	21 szt.	8595112678558	-
Lenalidomide Glenmark	25 mg	21 szt.	8595112678572	-
Lenalidomide Grindeks	25 mg	21 szt.	5909991425197	0,4500 zł
Lenalidomide Grindeks	5 mg	21 szt.	5909991425098	-
Lenalidomide Grindeks	10 mg	21 szt.	5909991425135	-
Lenalidomide Grindeks	15 mg	21 szt.	5909991425159	0,4499 zł

Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena realna za mg grudzień 2023
Lenalidomide Krka	5 mg	21 szt. (blister)	3838989737658	1,4186 zł
Lenalidomide Krka	10 mg	21 szt. (blister)	3838989737627	0,1812 zł
Lenalidomide Krka	15 mg	21 szt. (blister)	3838989737634	0,3091 zł
Lenalidomide Krka	25 mg	21 szt. (blister)	3838989737641	-
Lenalidomide Medical Valley	10 mg	21 szt.	5909991471965	0,3511 zł
Lenalidomide Medical Valley	25 mg	21 szt.	5909991471996	0,3433 zł
Lenalidomide Medical Valley	15 mg	21 szt.	5909991471972	0,3699 zł
Lenalidomide Medical Valley	5 mg	21 szt.	5909991471941	0,3706 zł
Lenalidomide Mylan	15 mg	21 szt.	5901797710996	0,3454 zł
Lenalidomide Mylan	5 mg	21 szt.	5901797710903	0,3740 zł
Lenalidomide Mylan	10 mg	21 szt.	5901797710910	0,3421 zł
Lenalidomide Mylan	25 mg	21 szt.	5901797710934	0,3357 zł
Lenalidomide Pharmascience	15 mg	21 szt.	5909991451455	-
Lenalidomide Pharmascience	5 mg	21 szt.	5909991451394	-
Lenalidomide Pharmascience	10 mg	21 szt.	5909991451431	-
Lenalidomide Pharmascience	25 mg	21 szt.	5909991451493	-
Lenalidomide Sandoz	15 mg	21 szt.	5907626709100	0,4500 zł
Lenalidomide Sandoz	10 mg	21 szt.	5907626709094	0,4500 zł
Lenalidomide Sandoz	5 mg	21 szt.	5907626709070	0,4500 zł
Lenalidomide Sandoz	25 mg	21 szt.	5907626709124	0,4500 zł
Lenalidomide Teva	10 mg	21 szt. (blister)	5909991470302	0,3069 zł
Lenalidomide Teva	25 mg	21 szt. (blister)	5909991470333	0,3162 zł
Lenalidomide Teva	15 mg	21 szt. (blister)	5909991470319	0,3468 zł
Lenalidomide Teva	5 mg	21 szt. (blister)	5909991470258	-
Lenalidomide Zentiva	15 mg	21 szt.	5909991447854	-
Lenalidomide Zentiva	5 mg	21 szt.	5909991447793	-
Lenalidomide Zentiva	10 mg	21 szt.	5909991447830	-
Lenalidomide Zentiva	25 mg	21 szt.	5909991447892	-
Linorion	15 mg	21 szt.	6432100056054	-
Linorion	10 mg	21 szt.	6432100056047	-
Linorion	5 mg	21 szt.	6432100056030	-
Linorion	25 mg	21 szt.	6432100056061	-
Polalid	10 mg	21 szt.	5909991480301	-
Polalid	15 mg	21 szt.	5909991480318	-

Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena realna za mg grudzień 2023
Polalid	25 mg	21 szt.	5909991480332	0,3643 zł
Polalid	5 mg	21 szt.	5909991480288	-
Revlimid	15 mg	21 szt.	5909990086764	3,4787 zł
Revlimid	10 mg	21 szt.	5909990086702	5,6709 zł
Revlimid	5 mg	21 szt.	5909990086696	3,6310 zł
Revlimid	25 mg	21 szt.	5909990086771	2,2082 zł
Minimalna cena za mg				0,1812 zł

Koszt lenalidomidu uwzględniony w analizie ostatecznie przyjęto na podstawie danych IkarPro - przy wyborze uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości (Tabela 105).

Tabela 105.
Koszt lenalidomidu za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Lenalidomid	0,1812 zł	Ceny realne z serwisu IkarPro

Średni koszt leczenia schematem TAF+LEN na cykl 28-dniowy (Tabela 106) oszacowano uwzględniając wyżej ustalone koszty jednostkowe poszczególnych substancji czynnych oraz dawkowanie tafasytamabu i lenalidomidu przyjęte w analizie (por. rozdz. 3.5.6.5).

Tabela 106.
Koszt schematu TAF+LEN na cykl

Schemat	Cykl	Lek	Dawka	Liczba podań / cykl	Dawka na cykl ^a	Koszt leku na cykl	Koszt schematu na cykl (28 dni)
TAF+LEN	1. cykl	Tafasytamab	12 mg/kg m.c.	5	5 055,60 mg	62 385,52 zł	62 480,63 zł
		Lenalidomid	25 mg	21	525 mg	95,11 zł	
	Cykle 2. i 3.	Tafasytamab	12 mg/kg m.c.	4	4 044,48 mg	49 908,41 zł	50 003,53 zł
		Lenalidomid	25 mg	21	525 mg	95,11 zł	
	Cykle od 4. do 12.	Tafasytamab	12 mg/kg m.c.	2	2 022,24 mg	24 954,21 zł	25 049,32 zł
		Lenalidomid	25 mg	21	525 mg	95,11 zł	
	Cykle od 13. do momentu wystąpienia progresji choroby	Tafasytamab	12 mg/kg m.c.	2	2 022,24 mg	24 954,21 zł	24 954,21 zł
		Lenalidomid	25 mg	-	-	-	

a) obliczono przy uwzględnieniu masy ciała pacjentów, wynoszącej █████ kg

Koszty podania

TAF+LEN musi być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z nowotworami. Tafasytamab podawany jest w postaci dożylniej, natomiast lenalidomid może być przyjmowany przez pacjentów samodzielnie (postać doustna) [44].

Przyjęto, że podanie tafasytamabu odbywać się będzie w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, jednostkowe koszty podania zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (wraz z aktami zmieniającymi: 183/2023/DGL, 7/2024/DGL) [47, 48]. Świadczenie uwzględnione w oszacowaniu kosztów podania tafasytamabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 107).

Tabela 107.
Jednostkowy koszt podania tafasytamabu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Uwzględniając powyższy koszt jednostkowy oraz częstotliwość podania tafasytamabu w ramach schematu TAF+LEN przyjętą w analizie (por. rozdz. 3.5.6.5) oszacowano średni koszt podania tafasytamabu na cykl 28-dniowy (Tabela 108)

Tabela 108.
Koszt podania tafasytamabu na cykl

Lek	Cykl	Liczba podań / cykl	Koszt podania na cykl (28 dni)
Tafasytamab	1. cykl	5	3 991,10 zł
	Cykle 2. i 3.	4	3 192,88 zł
	Cykle od 4. do momentu wystąpienia progresji choroby	2	1 596,44 zł

Na podstawie powyższych kosztów przy założeniu czasu trwania terapii TAF + LEN wynoszącego 8,3 cykli 28-dniowych (por. rozdz. 3.5.6.5), oszacowano średni koszt terapii TAF + LEN w kolejnej linii leczenia (Tabela 109).

Tabela 109.
Średni koszt terapii TAF + LEN w kolejnej linii leczenia

Kategoria kosztowa	Koszt terapii TAF + LEN
Koszt leków TAF + LEN	294 287 zł
Koszt podania TAF + LEN	18 777 zł

3.6.3.6. KOSZT RADIOTERAPII

Część pacjentów w badaniu ZUMA-7 była kwalifikowana do radioterapii w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie (radioterapia konsolidująca). [REDACTED]

[6].

W tabeli poniżej przedstawiono koszty świadczeń dla cyklu leczenia radioterapii określone na podstawie Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [50] (Tabela 110). W zestawieniu nie uwzględniono radioterapii śródoperacyjnej oraz radioterapii paliatywnej, ponieważ procedury te nie obejmują radioterapii konsolidującej. Uwzględniając liczby rozliczonych świadczeń w 2022 roku zgodnie ze Statystykami NFZ [140] wyznaczono średni koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii wynoszący 23 422 zł. Koszt ten jednakże nie obejmuje zakwaterowania pacjentów. Nie odnaleziono danych pozwalających określić czas trwania radioterapii konsolidującej w populacji docelowej.

Tabela 110.
Koszty radioterapii konsolidującej

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Liczba świadczeń 2022 (Statystyki NFZ)
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	1,46 zł	25 444 zł	8 895
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	1,46 zł	23 873 zł	43 038
5.07.01.0000013	Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	14 899	1,46 zł	21 702 zł	1 752
5.07.01.0000058	Teleradioterapia 3D - całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała	19 768	1,46 zł	28 795 zł	1 752
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571	1,46 zł	21 225 zł	8 589
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	1,46 zł	16 839 zł	3 164
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501	1,46 zł	10 926 zł	325
Średnia ważona				23 422,32 zł	

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.103.02

W ramach statystyk NFZ [140] odnaleziono średnią wartość jednostek hospitalizacji dla świadczenia *Zakwaterowanie do teleradioterapii/protonoterapii*, która u części pacjentów rozliczanych w ramach tego produktu, oprócz kosztu zakwaterowania do radioterapii, dosumowuje również koszt cyklu

radioterapii (Tabela 111). Należy jednak zwrócić uwagę, że w ramach tego świadczenia mogła być również rozliczana protonoterapia oraz radioterapia śródoperacyjna lub paliatywna w różnych wskazaniach. Dlatego w analizie nie uwzględniono tego kosztu. Należy jednocześnie zauważyć, że wyznaczony na tej podstawie koszt jest zbliżony do kosztu wyznaczonego w tabeli powyżej (Tabela 110).

Tabela 111.
Średni koszt świadczenia zakwaterowania przy radioterapii uwzględniający koszt leczenia radioterapią jako produkt dosumowany

Grupa JGP	Srednia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena punktu*	Koszt płatnika
Zakwaterowanie do teleradioterapii/protonoterapii	15 292,12	1,46 zł	22 274,98 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.103.02

Ostatecznie w analizie jako koszt radioterapii konsolidującej uwzględniono koszt 23 422,32 zł wyznaczony na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [50] (Tabela 112). Jest to jednocześnie najbardziej aktualna wycena radioterapii oraz pozwala dobrać świadczenia, w ramach których mogłaby być rozliczana radioterapia konsolidująca (z wykluczeniem radioterapii paliatywnej i śródoperacyjnej). Brak uwzględnienia kosztów zakwaterowania przy takim podejściu można uznać za konserwatywne, ponieważ częstość stosowania radioterapii w kolejnej linii jest częstsza w ramieniu ST niż w ramieniu AXI-CEL (por. rozdz. 3.5.3), zatem ewentualne zaniżenie kosztów dotyczy w większym stopniu ramienia komparatora.

Tabela 112.
Koszt radioterapii konsolidującej uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii	23 422,32 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ [50]

3.6.3.7. KOSZT ASCT

Zgodnie z rozdziałem 3.6.3.7 koszt ASCT określony został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2022 roku rozliczonej grupą JGP S21 (Tabela 113) [140].

Tabela 113.
Koszt przeprowadzenia ASCT

Grupa JGP	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu*	Koszt płatnika
S21 – Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	57 761,50	1,57 zł	90 547,16 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.130.0202 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

3.6.3.8. KOSZT ALLO-SCT

Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [50]. Oszacowany koszt przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 114).

Tabela 114.
Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt płatnika
5.52.01.0001479	Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1986	1,66 zł	3 296,76 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4650.030.02

Koszt allo-SCT od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych określony został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2022 roku rozliczonej grupami JGP: S22 i S23 (dane za rok 2022) [140], jako średni koszt ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych wymienionymi grupami (Tabela 115).

Tabela 115.
Koszt przeprowadzenia allo-SCT

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu*	Koszt płatnika
S22 - Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	142	154 087	1,57 zł	241 547,83 zł
S23 - Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	500	311 295	1,57 zł	487 986,59 zł
Średni koszt		433 478,32 zł		

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.130.02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

Wymienione procedury obejmują także finansowanie leczenia pacjenta w ośrodku przeszczepowym w okresie do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia. Jednocześnie mediana długości hospitalizacji rozliczonej grupą S22 w 2022 roku wyniosła 41 dni, zaś grupą S23 – 42 dni [140]. Przyjęcie w obliczeniach średniej wartości hospitalizacji, w miejsce wyceny przypisanej do danej grupy, pozwala na uwzględnienie faktycznej długości hospitalizacji w analizie. Ponadto założono, że średnia wartość hospitalizacji uwzględnia także koszty leczenia immunosupresyjnego stosowanego w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Podsumowanie kosztów zawiera tabela poniżej (Tabela 116).

Koszt monitorowania pacjenta w I roku po podaniu AXI-CEL przyjęto taki, jak w aktualnym programie lekowym B.12 dla produktu Yescarta® - ryczałtowo zgodnie ze świadczeniem *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem – monitorowanie terapii* na podstawie Zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi: 183/2023/DGL, 7/2024/DGL) [47, 48].

W proponowanym PL nie określono, w jaki sposób należy monitorować stan pacjentów w kolejnych latach po podaniu AXI-CEL aż do momentu wystąpienia progresji choroby. Zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano [167] wizyty kontrolne powinny odbywać się co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a następnie raz w roku. Kontrolne wykonywanie badania PET nie jest wskazane [167], pomocne może okazać się natomiast wykonanie tomografii komputerowej. Założono, że wizyty kontrolne w odbywają się zgodnie ze schematem opisanym powyżej i że podczas wizyt kontrolnych wykonywana będzie badanie tomografii komputerowej. Koszt badania tomografii komputerowej określono na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wraz z aktami zmieniającymi: 103/2023/DSOZ oraz 2/2024/DSOZ) [168, 169].

Wycenę punktu dla świadczeń przyjęto jako średnią wartość punktu dla odpowiednich produktów kontraktowych z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2024 rok ważony wielkościami kontraktów na ten produkt [49].

Tabela 117.
Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL – 1. rok

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
5.08.08.0000174	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem – monitorowanie terapii	4 780,00	1,64 zł	7 839,20 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Tabela 118.
Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL – kolejne lata

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171,00	356,71	1,44 zł	514,35 zł
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277,00			
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	351,00			
5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze	365,00			

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
	wzmocnieniem kontrastowym				
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00			
5.03.00.0000095	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320,00			
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415,00			
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00			
5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274,00			
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00			
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00			
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00			
5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,00			
5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	424,00			

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 02.7220.072.02

Koszty monitorowania pacjenta po podaniu AXI-CEL naliczane według krzywej TTNT w analizie podstawowej oraz według krzywej EFS w ramach scenariusza K_Mon, zamieszczono poniżej (Tabela 119). Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, pacjent bez zdarzenia w ciągu 5 lat od podania leku jest uznawany za wyleczonego [6]. Dlatego w przypadku, jeśli po 5 latach od infuzji AXI-CEL pacjent nadal żyje i znajduje się w stanie „bez zdarzenia”, nie naliczono mu kosztów monitorowania. W ramach scenariusza NC analizy wrażliwości usunięto ograniczenie pięcioletnie w naliczaniu kosztów monitorowania.

Tabela 119.
Koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL uwzględnione w analizie

Czas po infuzji AXI-CEL	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	Miesięczny koszt NFZ
1. rok	-*	7 839,20 zł	653,27 zł
2. rok	4	2 057,41 zł	171,45 zł
Lata 3–5	2	1 028,70 zł	85,73 zł
Kolejne lata	Analiza podstawowa	-	0,00 zł
	Scenariusz NC	1	514,35 zł

* Przyjęto na podstawie ryczałtu rocznego *Diagnostyka w programie leczenia chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucel – monitorowanie terapii*

3.6.4.2. KOSZTY MONITOROWANIA TERAPII PO PODANIU ST – PRZED WYSTĄPIENIEM ZDARZENIA

Założono, że monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na Zarządzenia 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktem zmieniającym: 35/2024/DGL [70, 71]). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Koszt ten naliczany jest pacjentom w sposób ciągły do momentu wystąpienia progresji. Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, pacjent bez zdarzenia w ciągu 5 lat od podania leku jest uznawany za wyleczonego [6]. Dlatego w przypadku, jeśli po 5 latach od rozpoczęcia terapii ST pacjent nadal żyje i znajduje się w stanie „bez zdarzenia”, nie naliczono mu kosztów monitorowania. W ramach scenariusza NC analizy wrażliwości usunięto ograniczenie pięcioletnie w naliczaniu kosztów monitorowania.

Tabela 120.
Koszt monitorowania terapii ST

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Liczba wizyt na rok	Miesięczny koszt NFZ
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,64 zł	6	221,71 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02

3.6.4.3. KOSZT MONITOROWANIA TERAPII PO WYSTĄPIENIU ZDARZENIA

Koszt monitorowania terapii po wystąpieniu zdarzenia utożsamiono z kosztem monitorowania kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 3.5.3). Dla każdej terapii CAR-T oraz przeszczepów komórek krwiotwórczych przyjęto koszty monitorowania takie, jak dla AXI-CEL stosowanego w 2. linii (por. rozdz. 3.6.4.1), natomiast dla terapii mniej skutecznych tj. chemoimmunoterapii oraz radioterapii przyjęto koszty monitorowania takie, jak dla ST (por. rozdz. 3.6.4.2).

Koszt monitorowania pacjenta stosującego polatuzumab wedotyny w 1. roku od rozpoczęcia terapii oraz pacjenta stosującego TAF + LEN w 1. i kolejnych latach leczenia schematem przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi: 183/2023/DGL, 7/2024/DGL) [47, 48] (Tabela 121). Dla kolejnych lat od rozpoczęcia leczenia polatuzumabem wedotyny przyjęto koszty monitorowania takie, jak dla AXI-CEL stosowanego w 2. linii (por. rozdz. 3.6.4.1).

Tabela 121.
Koszty monitorowania pacjenta leczonego polatuzumabem wedotyny / tafasytamabem

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Koszt / miesiąc
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksantron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia	2 528,50	1,64 zł	4 146,74 zł	345,56 zł
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii	1 112,64	1,64 zł	1 824,73 zł	152,06 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [49] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [6] w analizie podstawowej przyjęto, że koszty monitorowania pacjenta naliczane są maksymalnie przez 5 lat od wystąpienia zdarzenia (Tabela 122). W ramach scenariusza NC analizy wrażliwości usunięto ograniczenie pięcioletnie w naliczaniu kosztów monitorowania.

Tabela 122.
Miesięczne koszty monitorowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Schemat stosowany w kolejnej linii	1. rok	2. rok	Lata 3–5	Kolejne lata		Źródło
				Analiza podstawowa	Scenariusz NC	
AXI-CEL	653 zł	171 zł	86 zł	0 zł	43 zł	Przyjęto jak dla AXI-CEL stosowanego w 2. linii
TISA-CEL	653 zł	171 zł	86 zł	0 zł	43 zł	
Allo-SCT	653 zł	171 zł	86 zł	0 zł	43 zł	
ASCT	653 zł	171 zł	86 zł	0 zł	43 zł	
POLA + BR	346 zł	171 zł	86 zł	0 zł	43 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ [47, 48], od 2. roku jak dla AXI-CEL
TAF + LEN	346 zł	152 zł	152 zł	0 zł	152 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ [47, 48]
Pozostałe terapie	222 zł	222 zł	222 zł	0 zł	222 zł	Przyjęto jak dla ST

Na podstawie rozkładu terapii stosowanych w kolejnych liniach po AXI-CEL i ST (por. rozdz. 3.5.3) wyznaczono średnie miesięczne koszty monitorowania dla pacjentów po wystąpieniu zdarzenia w ramieniu AXI-CEL i ST uwzględnione w analizie podstawowej oraz w scenariuszu D_ST_Sub uwzględniającym alternatywny rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia (Tabela 123).

Tabela 123.
Średnie miesięczne koszty monitorowania dla pacjentów po wystąpieniu zdarzenia

Koszt monitorowania po wystąpieniu zdarzenia po zastosowaniu:	1. rok	2. rok	Lata 3–5	Kolejne lata	
				Analiza podstawowa	Scenariusz NC
Analiza podstawowa					
AXI-CEL	348 zł	194 zł	148 zł	0 zł	124 zł
ST	585 zł	171 zł	86 zł	0 zł	43 zł
Scenariusz D_ST_Sub					
AXI-CEL	384 zł	178 zł	133 zł	0 zł	-
ST	535 zł	168 zł	98 zł	0 zł	-

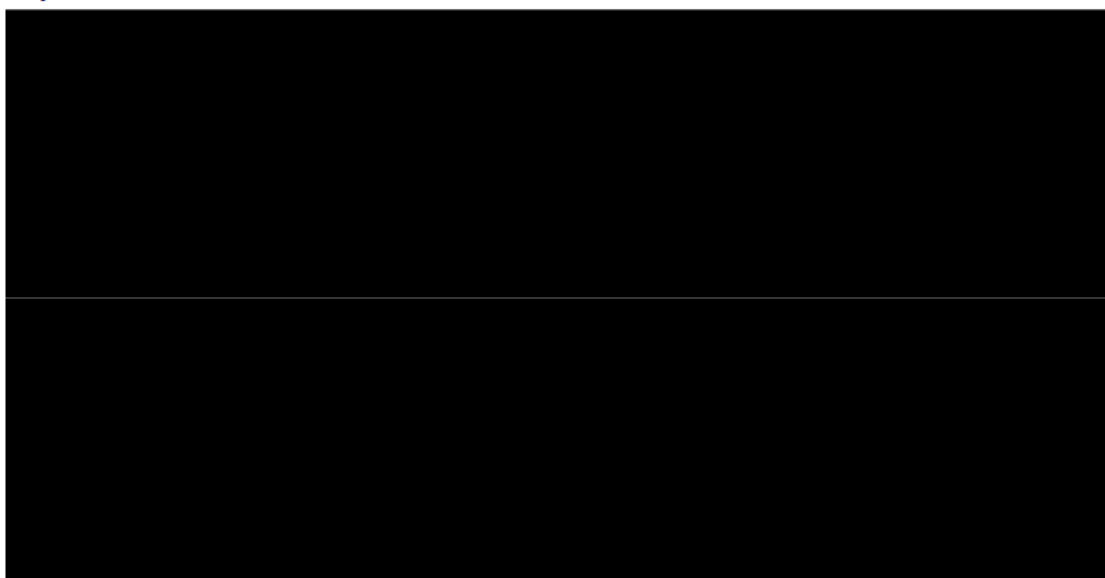
W celu umożliwienia naliczenia dla każdego pacjenta, u którego wystąpi zdarzenie w danym cyklu modelu, dokładnego kosztu jego monitorowania (w tym jego zróżnicowania w zależności od roku po rozpoczęciu kolejnej linii leczenia), w obliczeniach zastosowano uproszczone podejście polegające na naliczeniu od razu w danym cyklu, w którym wystąpiło zdarzenie (według krzywej TTNT w analizie podstawowej oraz według krzywej EFS w ramach scenariusza K_Mon) całkowitych kosztów monitorowania pacjenta po zdarzeniu.

Ze względu na brak odpowiednich krzywych czasu trwania terapii kolejnych linii, w analizie przyjęto, że czas monitorowania pacjenta, u którego wystąpi zdarzenie będzie określony:

- zgodnie z krzywą OS z badania ZUMA-1 – przyjęto dla AXI-CEL, TISA-CEL, polatuzumabu wedotyny, TAF + LEN, ASCT oraz allo-SCT),
- zgodnie z krzywą OS z badania SCHOLAR-1 – dla pozostałych pacjentów.

Obie krzywe OS dostępne były w dostosowywanym modelu ekonomicznym [6] (Wykres 7).

Wykres 7.
Krzywe OS z badań ZUMA-1 oraz SCHOLAR-1



Ostatecznie średni całkowity koszt monitorowania pacjentów po wystąpieniu zdarzenia wyznaczony na podstawie powyższych danych przedstawiono poniżej (Tabela 124).

Tabela 124.
Średni koszt monitorowania pacjenta po wystąpieniu zdarzenia

Uprzednio stosowana terapia	Średni koszt monitorowania pacjenta po wystąpieniu zdarzenia		
	Analiza podstawowa	Scenariusz D_ST_Sub	Scenariusz NC
AXI-CEL	5 681 zł	6 411 zł	6 942 zł
ST	8 252 zł	7 937 zł	8 493 zł

3.6.5. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 1 miesiąc.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [49] oraz Zarządzenia Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (wraz z aktami zmieniającymi: 45/2023/DSOZ oraz 41/2024/DSOZ) [171, 172] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w 2024 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym (Tabela 125).

Tabela 125.
Koszty jednostkowe opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	102,38 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	100,47 zł	1,00

W poniższej tabeli (Tabela 126) przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 126.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	624,50 zł	7 235 168	60,8%	30,4	19 008,15 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	100,47 zł	4 659 846	39,2%	30,4	3 058,14 zł
Średni koszt				12 759,77 zł	

4. Wyniki

4.1.1. Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 127.
Wyniki oceny klinicznej dla porównania AXI-CEL vs ST

Wynik	AXI-CEL	ST	Różnica
QALY	■	■	■
LY	■	■	■

4.1.2. Wyniki oceny ekonomicznej [Redacted]

[Redacted text]

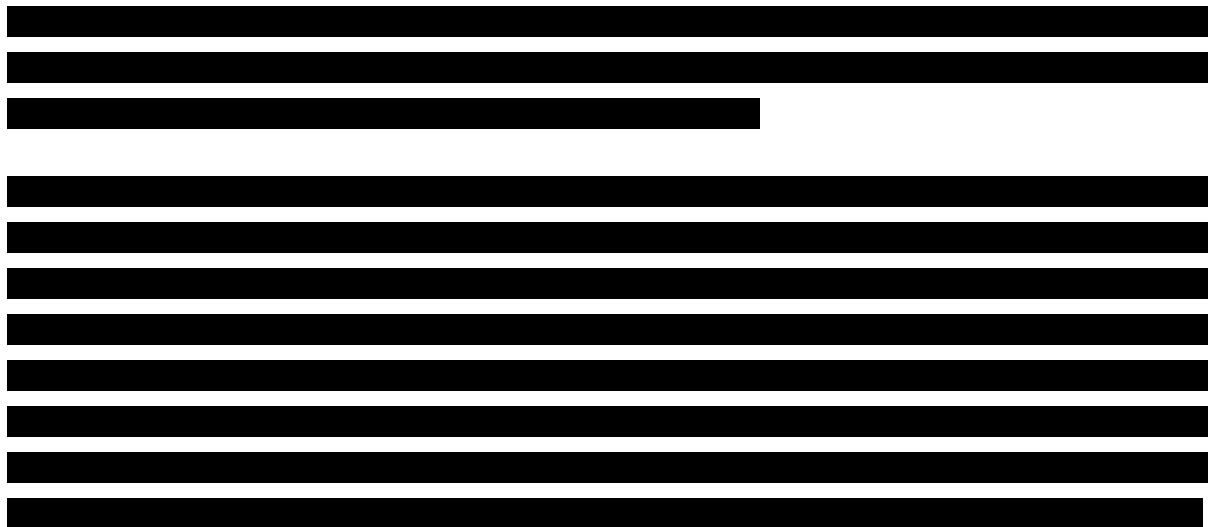
Tabela 128.
Wyniki analizy kosztów dla porównania AXI-CEL vs ST – [Redacted]

Kategoria	AXI-CEL	ST	AXI-CEL vs ST
Koszty terapii AXI-CEL, w tym	■	■	■
Koszt AXI-CEL	■	■	■
Koszt leukaferozy	■	■	■
Koszty podania i kwalifikacji do PL	■	■	■
Koszty chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej	■	■	■
Koszty ST	Chemoimmunoterapia ^a	■	■
	ASCT	■	■

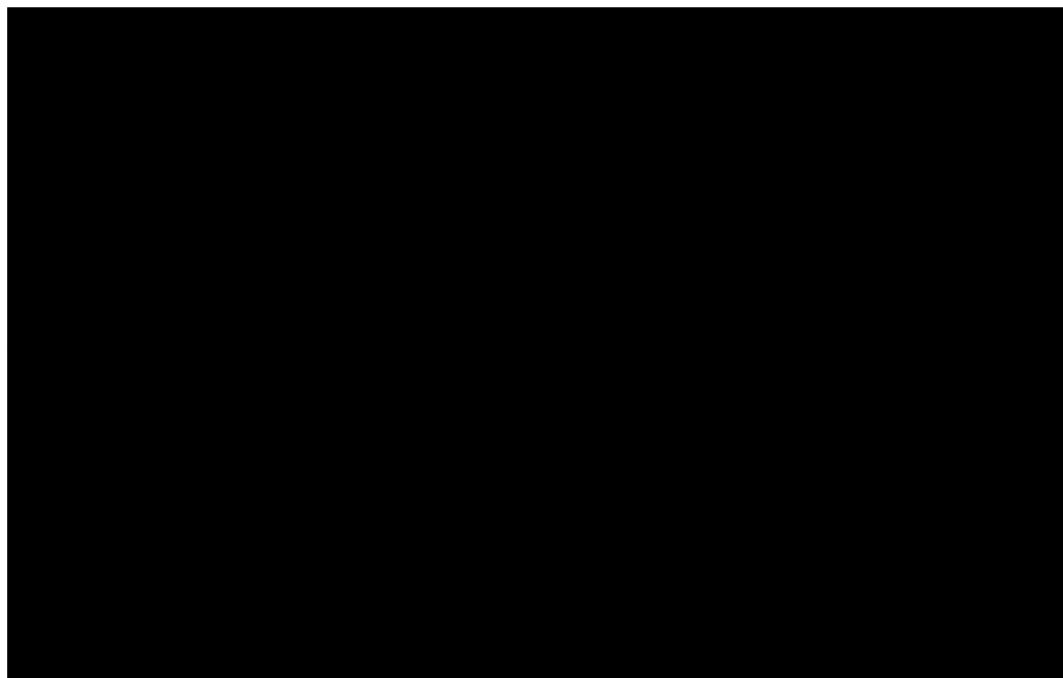
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.1. Wyniki

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ



Wykres 8.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu AXI-CEL z ST –



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 132.

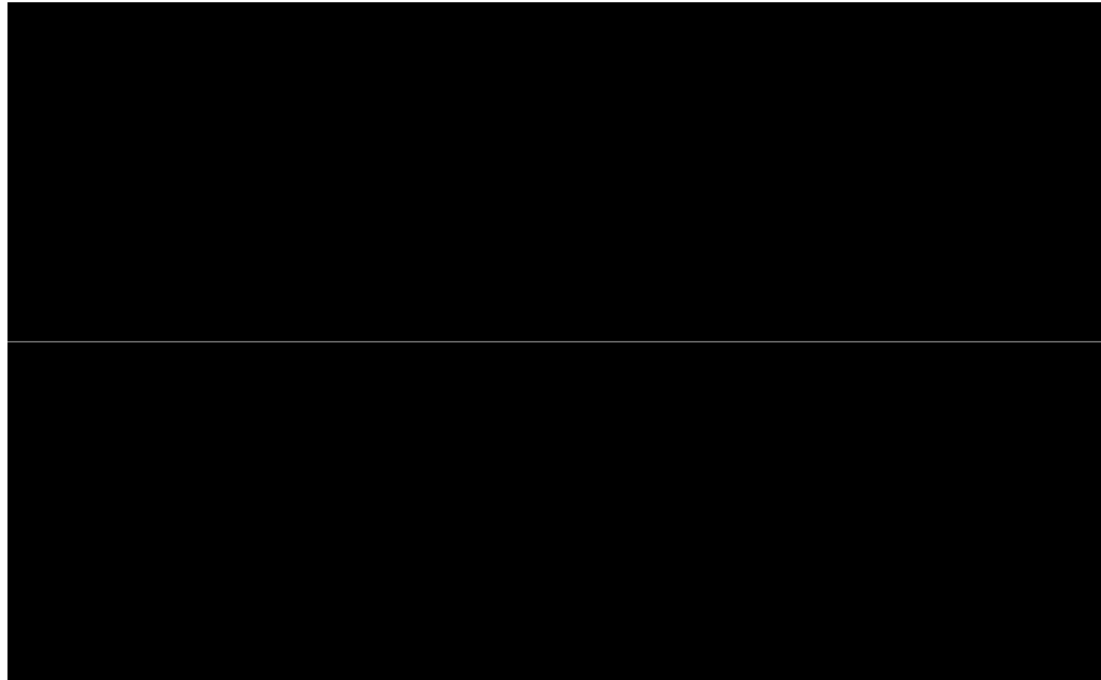
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – [REDACTED]

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
AXI-CEL vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 9.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL vs ST – [REDACTED]



PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 133.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – [REDACTED]

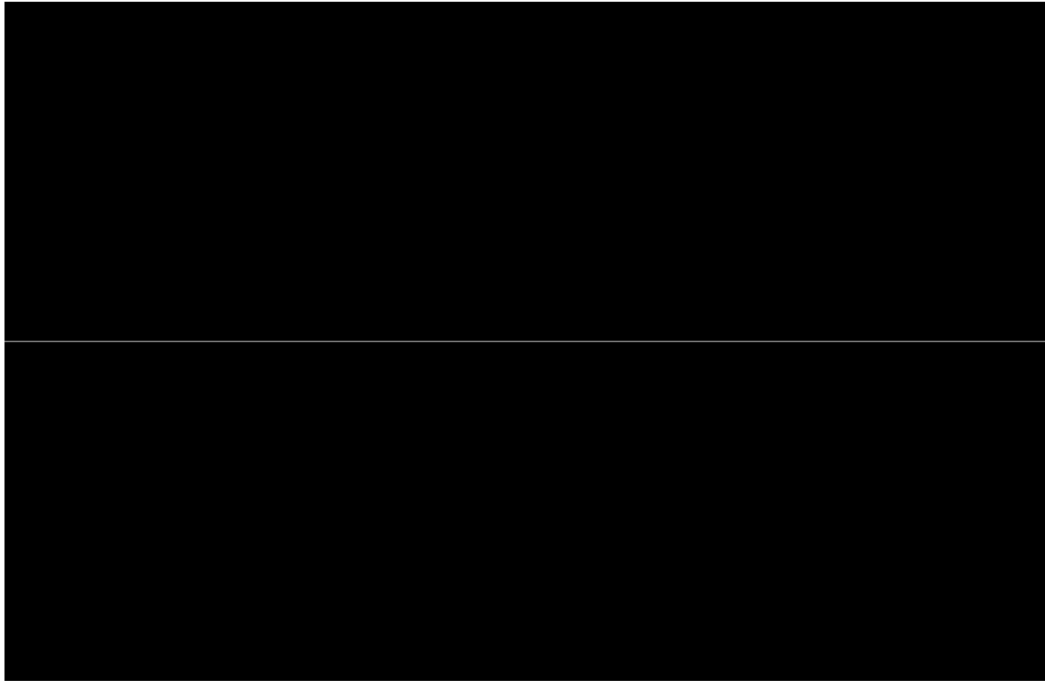
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
AXI-CEL vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 10.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu AXI-CEL z ST [REDACTED]



Wykres 12.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu AXI-CEL z ST [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 134.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – [REDACTED]

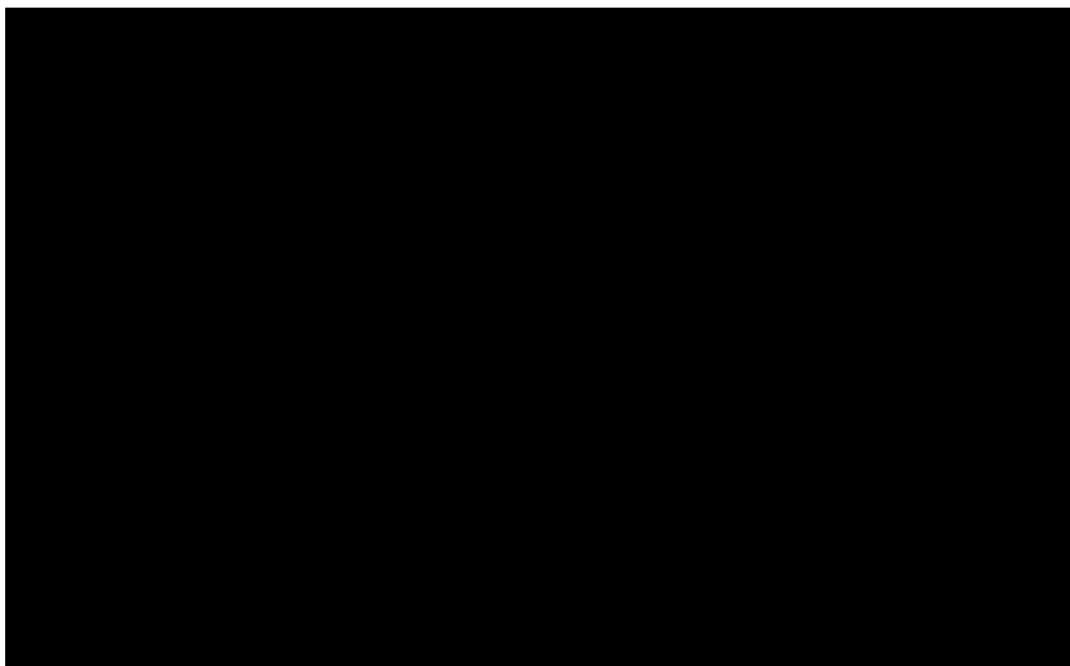
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
AXI-CEL vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

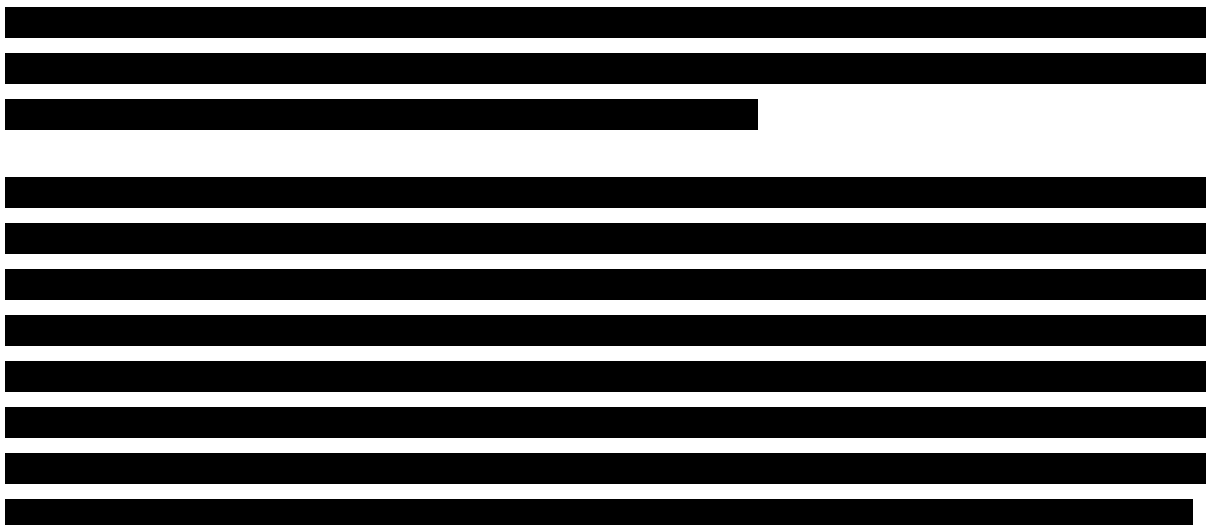
[REDACTED]

[REDACTED]

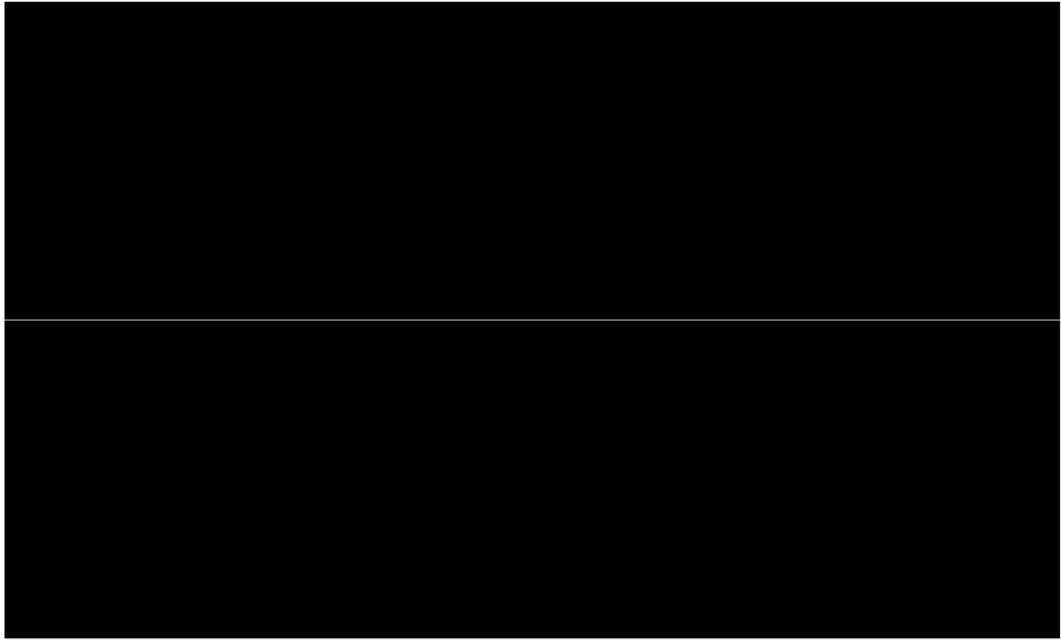
Wykres 13.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL vs ST [REDACTED]



PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA



Wykres 14.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu AXI-CEL z ST [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 135.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – [REDACTED]

Porównanie	Cwiartka I	Cwiartka II	Cwiartka III	Cwiartka IV
AXI-CEL vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 15.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL vs ST [REDACTED]



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

Tabela 136.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (50 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (rozdz. 2.10)
AX_OS	Rozkład krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu AXI-CEL (Gamma)	Log-logistyczny	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2.1)
RetrE	Eliminacja potencjalnego efektu ponownego podania AXI-CEL (Nieuwzględniona)	Uwzględniona	Alternatywny założenie (Rozdz. 3.2.2.1)
ST_OS	Rozkład krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu ST (Uogólniony gamma)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2.2)
AX_EFS	Rozkład krzywej określającej przeżycie wolnego od zdarzenia u pacjentów w ramieniu AXI-CEL (Log-logistyczny)	Gompertza	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.3.1)
ST_EFS	Rozkład krzywej określającej przeżycie wolnego od zdarzenia u pacjentów w ramieniu ST (Log-logistyczny)	Gompertza	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.3.2)
AX_TTNT	Rozkład krzywej określającej czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w ramieniu AXI-CEL (Log-logistyczny)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.4.1)
ST_TTNT	Rozkład krzywej określającej czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w ramieniu ST (Log-logistyczny)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.4.2)
SMR1	Wartość standaryzowanego współczynnika śmiertelności SMR (1,09)	1,18	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.2.5)
SMR2		1,00	
MORT_PL	Śmiertelność ogólna (Na podstawie danych brytyjskich i USA z oryginalnego modelu)	Na podstawie danych GUS 2022	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.2.5)

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Tabela 137.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED]

Scenariusz	AXI-CEL				ST			AXI-CEL vs ST						
	Koszty [zł]	Koszty AXI-CEL [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	Δ LY	ICUR [zł / QALY]	ICER [zł / LY]	Cena progowa/ICUR ^a [zł]	Cena progowa/ICER ^a [zł]
Podst.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
H	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AX_OS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RetrE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ST_OS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AX_EFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ST_EFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AX_TTNT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ST_TTNT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SMR1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SMR2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MORT_PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D_ST_Sub	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
K_P_AXI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
NC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	AXI-CEL				ST			AXI-CEL vs ST						
	Koszty [zł]	Koszty AXI-CEL [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	Δ LY	ICUR [zł / QALY]	ICER [zł / LY]	Cena progowa/ICUR ^a [zł]	Cena progowa/ICER ^a [zł]
K_Mon	██████	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████	██████

a) ceny progowe zbytu netto

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 138.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości

Scenariusz	AXI-CEL				ST			AXI-CEL vs ST						
	Koszty [zł]	Koszty AXI-CEL [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	Δ LY	ICUR [zł / QALY]	ICER [zł / LY]	Cena progowa/ICUR ^a [zł]	Cena progowa/ICER ^a [zł]
Podst.														
H														
D														
AX_OS														
RetrE														
ST_OS														
AX_EFS														
ST_EFS														
AX_TTNT														
ST_TTNT														
SMR1														
SMR2														
MORT_PL														
U1														
U2														
U3														
D_ST_Sub														
K_P_AXI														
AS														
NC														

Scenariusz	AXI-CEL				ST			AXI-CEL vs ST						
	Koszty [zł]	Koszty AXI-CEL [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	Δ LY	ICUR [zł / QALY]	ICER [zł / LY]	Cena progowa/ICUR ^a [zł]	Cena progowa/ICER ^a [zł]
K_Mon	██████	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████	██████

a) ceny progowe zbytu netto

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu zdrowotnego i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. A.1.1, A.2). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 15 analiz ekonomicznych [24, 173–186], jedna analiza (NICE 2022 [176]) nie zawiera wyników QALY i LY, wyniki z pozostałych 14 analiz porównano z wynikami niniejszego modelu. W tabelach poniżej zestawiono główne założenia i wyniki opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy (Tabela 139, Tabela 140, Tabela 141, Tabela 142).

W kolejnych tabelach (Tabela 143, Tabela 144, Tabela 145, Tabela 146, Tabela 147) zamieszczono wyniki opublikowanych analiz oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 139.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	Whittington 2019 [173]		Perales 2022 [174]	Roth 2018 [24]	Cummings Joyner 2022 [175]		Niniejsza analiza	
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z komórek B (BCL)		Dorośli pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), II linia	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym (R/R) chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL)	Pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z dużych komórek B (R/R LBCL)		Dorośli pacjenci z DLBCL oraz pacjenci z HGBL: u których wystąpiła opomość lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, oraz którzy kwalifikują się do ASCT	
Interwencja	AXI-CEL		AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL		AXI-CEL	
Komparator	Wielolekowa CTH		SoC (chemoimmunoterapia ± ASCT)	Chemoimmunoterapia (R-DHAP)	LISO-CEL	TISA-CEL	ST	
Stopa dyskontowa	3,0%		3,0%	3,0%	3,0%		3,5%	
Horyzont czasowy	2 lata	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni		Dożywotni (50 lat)	
Efektywności	Badanie ZUMA-1		Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1 i SCHOLAR-1	Badanie ZUMA-1		Badanie ZUMA-7	
Czas, po którym pacjenci uzyskują trwałą remisję	bd		5 lat	5 lat	bd		5 lat	
QALY	Interwencja	0,91	2,07 – 7,62 ¹	7,08	7,67	7,705	7,240	■
	Komparator	0,57	0,55 – 2,72 ¹	5,56	1,13	5,898	5,005	■
	Różnica	0,34	1,52 – 4,90 ¹	1,51	6,54	1,807	2,235	■
LY	Interwencja	1,39	2,83 – 9,19 ¹	9,14	9,49	9,787	9,251	■
	Komparator	0,91	0,94 – 3,37 ¹	7,59	2,60	7,460	6,568	■
	Różnica	0,48	1,89 – 5,82 ¹	1,55	6,89	2,327	2,683	■

PF – stan wolny od progresji choroby, PD – progresja choroby, CTH – chemioterapia, bd – brak danych, SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

1) Zakres - wartości w zależności od sposobu modelowania krzywych przeżycia; analiza obejmuje pięć różnych modeli przeżycia, autorzy nie wskazali, który model jest ich zdaniem właściwy, równocześnie wskazali model Mixture Cure 2, którego wyniki odpowiadają wartościom maksymalnym podanych zakresów i są zbieżne z wynikami analizy Roth 2018.

Tabela 140.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.

Parametr/wynik	Carey 2022 [177]	Ghanem 2023 [178]		Brighton 2022 [182]		Kambhampati 2022 [179]	Niniejsza analiza	
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL)	Dorośli pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), u których doszło do nawrotu w ciągu 12 miesięcy od pierwszego rzutu		Pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL)		Dorośli pacjenci z pierwotnie opornym lub wczesnym nawrotem rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) po I linii leczenia.	Dorośli pacjenci z DLBCL oraz pacjenci z HGBL: u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii pierwszego rzutu, oraz którzy kwalifikują się do ASCT	
Interwencja	AXI-CEL	AXI-CEL		AXI-CEL		AXI-CEL	AXI-CEL	
Komparator	Wielolekowa CTH (±ASCT)	LISO-CEL	TISA-CEL	LISO-CEL	ST	SoC (chemioterapia ± ASCT)	ST	
Stopa dyskontowa	4%	bd		4%		3%	3,5%	
Horizont czasowy	Dożywotni (44 lata)	bd		Dożywotni		Dożywotni	Dożywotni (50 lat)	
Efektywności	Badanie ZUMA-1	Badania ZUMA-7, TRANSFORM i BELINDA		Badania ZUMA-1, JULIET (TISA-CEL) i TRANSCEND (LISO-CEL)		Badania ZUMA-7	Badanie ZUMA-7	
Czas, po którym pacjenci uzyskują trwałą remisję	bd	bd		bd		2 lata	■	
QALY	Interwencja	bd	7,24	6,85	bd	bd	5,42	■
	Komparator	bd	5,52	4,86	bd	bd	2,60	■
	Różnica	3,67	1,72	1,99	1,73	2,09	2,82	■
LY	Interwencja	bd	bd	bd	bd	bd	6,96	■
	Komparator	bd	bd	bd	bd	bd	3,67	■
	Różnica	bd	bd	bd	bd	bd	3,29	■

CTH – chemioterapia, bd – brak danych

Tabela 141.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.

Parametr/wynik	Marchetti 2018 [180]	Perales 2022b [183]	Brighton 2022b [181]		Niniejsza analiza	
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z dużych komórek B (R/R LBCL)	Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), II linia	Pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL)		Dorośli pacjenci z DLBCL oraz pacjenci z HGBL: u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, oraz którzy kwalifikują się do ASCT	
Interwencja	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL		AXI-CEL	
Komparator	Wielolekowa CTH	SoC (chemoimmunoterapia ± ASCT)	LISO-CEL	ST	ST	
Stopa dyskontowa	3%	3%	3,5%		3,5%	
Horyzont czasowy	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni		Dożywotni (50 lat)	
Efektywności	Badanie ZUMA-1 i SCHOLAR-1	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1, JULIET (TISA-CEL) i TRANSCEND (LISO-CEL)		Badanie ZUMA-7	
Czas, po którym pacjenci uzyskują trwałą remisję	bd	bd	bd		5 lat	
QALY	Interwencja	bd	7,8	bd	bd	■
	Komparator	bd	5,71	bd	bd	■
	Różnica	6,64	1,37	1,88	2,27	■
LY	Interwencja	bd	9,14	bd	bd	■
	Komparator	bd	7,80	bd	bd	■
	Różnica	bd	1,34	bd	bd	■

CTH – chemioterapia, bd – brak danych

Tabela 142.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.

Parametr/wynik	Smith 2023 [184]	Pardo Millan 2023 [185]	Eklund 2023 [186]	Niniejsza analiza
Populacja	Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), II linia)	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z dużych komórek B (R/R LBCL), II linia	Dorośli pacjenci z intencją do przeszczepu z wczesnym nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), II linia	Dorośli pacjenci z DLBCL oraz pacjenci z HGBL: u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, oraz którzy kwalifikują się do ASCT
Interwencja	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL	AXI-CEL
Komparator	SoC	SoC	SoC	ST
Stopa dyskontowa	3%	3%	3%	3,5%
Horyzont czasowy	Dożywotni (50 lat)	Dożywotni	Dożywotni (50 lat)	Dożywotni (50 lat)
Efektywności	Badanie ZUMA-7	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-7	Badanie ZUMA-7
Czas, po którym pacjenci uzyskują trwałą remisję	bd	bd	bd	5 lat
QALY	Interwencja	bd	7,85	■
	Komparator	bd	6,04	■
	Różnica	1,63	1,81	1,52
LY	Interwencja	bd	10,00	■
	Komparator	bd	8,28	■
	Różnica	bd	1,72	bd

bd – brak danych

Tabela 143.

Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające efektywności oparte na badaniu ZUMA-7 i uwzględniające jako komparator terapię standardową

Parametr/wynik	Perales 2022 [174]	Niniejsza analiza dostosowana	Perales 2022b [183]	Niniejsza analiza dostosowana	Kambhampati 2022 [179]	Niniejsza analiza dostosowana	
Horyzont czasowy	Dożywni		Dożywni		Dożywni		
Dyskontowanie	3,0%		3,0%		3,0%		
Komparator	SoC	ST	SoC	ST	SoC	ST	
Efektywności	Badanie ZUMA-7		Badanie ZUMA-7		Badania ZUMA-7		
QALY	Interwencja	7,08	■	7,8	■	5,42	■
	Komparator	5,56	■	5,71	■	2,60	■
	Różnica	1,51	■	1,37	■	2,82	■
LY	Interwencja	9,14	■	9,14	■	6,96	■
	Komparator	7,59	■	7,80	■	3,67	■
	Różnica	1,59	■	1,34	■	3,29	■

1) Zakres - wartości w zależności od sposobu modelowania krzywych przeżycia; analiza obejmuje pięć różnych modeli przeżycia, autorzy nie wskazali, który model jest ich zdaniem właściwy, równocześnie wskazali model Mixture Cure 2, którego wyniki odpowiadają wartościom maksymalnym podanych zakresów i są zbliżone z wynikami analizy Roth 2018.

Tabela 144.

Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające efektywności oparte na badaniu ZUMA-7 i uwzględniające jako komparator terapię standardową c.d.

Parametr/wynik	Smith 2023 [184]	Niniejsza analiza dostosowana	Pardo Millan 2023 [185]	Niniejsza analiza dostosowana	Eklund 2023 [186]	Niniejsza analiza dostosowana
Horyzont czasowy	Dożywni		Dożywni		Dożywni	
Dyskontowanie	3,0%		3,0%		3,0%	
Komparator	SoC	ST	SoC	ST	SoC	ST
Efektywności	Badanie ZUMA-7		Badanie ZUMA-7		Badania ZUMA-7	

Parametr/wynik		Smith 2023 [184]	Niniejsza analiza dostosowana	Pardo Millan 2023 [185]	Niniejsza analiza dostosowana	Eklund 2023 [186]	Niniejsza analiza dostosowana
QALY	Interwencja	bd	■	7,85	■	bd	■
	Komparator	bd	■	6,04	■	bd	■
	Różnica	1,63	■	1,81	■	1,52	■
LY	Interwencja	bd	■	10,00	■	bd	■
	Komparator	bd	■	8,28	■	bd	■
	Różnica	bd	■	1,72	■	bd	■

Tabela 145.

Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające efektywności oparte na badaniach innych niż ZUMA-7 i uwzględniające jako komparator terapię standardową

Parametr/wynik	Whittington 2019 [173]	Niniejsza analiza dostosowana	Whittington 2019 [173]	Niniejsza analiza dostosowana	Roth 2018 [24]	Niniejsza analiza dostosowana	Carey 2022 [177]	Niniejsza analiza dostosowana	Marchetti 2018 [180]	Niniejsza analiza dostosowana	
Horyzont czasowy	2 lata		Dożywni		Dożywni		Dożywni (44 lata)		Dożywni		
Dyskontowanie	3,0%		3,0%		3,0%		4%		3%		
Komparator	Wielolekowa CTH	ST	Wielolekowa CTH	ST	Chemo-immunoterapia (R-DHAP)	ST	Wielolekowa CTH (±ASCT)	ST	Wielolekowa CTH	ST	
Efektywności	Badanie ZUMA-1	Badanie ZUMA-7	Badanie ZUMA-1	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1 i SCHOLAR-1	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1	Badanie ZUMA-7	Badanie ZUMA-1 i SCHOLAR-1	Badanie ZUMA-7	
QALY	Interwencja	0,91	■	2,07 – 7,62 ¹	■	7,67	■	bd	■	bd	■
	Komparator	0,57	■	0,55 – 2,72 ¹	■	1,13	■	bd	■	bd	■
	Różnica	0,34	■	1,52 – 4,90 ¹	■	6,54	■	bd	■	6,64	■

Parametr/wynik	Whittington 2019 [173]	Niniejsza analiza dostosowana	Whittington 2019 [173]	Niniejsza analiza dostosowana	Roth 2018 [24]	Niniejsza analiza dostosowana	Carey 2022 [177]	Niniejsza analiza dostosowana	Marchetti 2018 [180]	Niniejsza analiza dostosowana
Interwencja	1,39	■	2,83 – 9,19 ¹	■	9,49	■	3,67	■	bd	■
LY Komparator	0,91	■	0,94 – 3,37 ¹	■	2,60	■	bd	■	bd	■
Różnica	0,48	■	1,89 – 5,82 ¹	■	7,89	■	bd	■	bd	■

Tabela 146.

Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające jako komparator terapie CAR-T

Parametr/wynik	Ghanem 2023 [178]	Niniejsza analiza dostosowana	Brighton 2022 [182]	Niniejsza analiza dostosowana	Brighton 2022 [182]	Niniejsza analiza dostosowana	Ghanem 2023 [178]	Niniejsza analiza dostosowana
Horyzont czasowy		bd		Dożywotni		Dożywotni		Dożywotni
Dyskontowanie		bd		3,5%		3,5%		3,0%
Komparator	TISA-CEL	ST	LISO-CEL	ST	TISA-CEL	ST	LISA-CEL	ST
Efektywności	Badania ZUMA-7, TRANSFORM i BELINDA	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1, TRANSCEND (LISO-CEL)	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1, JULIET (TISA-CEL)	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-7, TRANSFORM i BELINDA	Badanie ZUMA-7
QALY Interwencja	6,85	■	bd	■	bd	■	7,24	■
QALY Komparator	4,86	■	bd	■	bd	■	5,52	■
QALY Różnica	1,99	■	1,73	■	2,09	■	1,72	■
LY Interwencja	bd	■	bd	■	bd	■	bd	■
LY Komparator	bd	■	bd	■	bd	■	bd	■
LY Różnica	bd	■	bd	■	bd	■	bd	■

Tabela 147.

Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające jako komparator terapie CAR-T c.d.

Parametr/wynik	Cummings Joyner 2022 [175]	Niniejsza analiza dostosowana	Cummings Joyner 2022 [175]	Niniejsza analiza dostosowana	Brighton 2022b [181]	Niniejsza analiza dostosowana	Brighton 2022b [181]	Niniejsza analiza dostosowana	
Horyzont czasowy	Dożywnotni		Dożywnotni		Dożywnotni		Dożywnotni		
Dyskontowanie	3,0%		3,0%		3,5%		3,5%		
Komparator	LISO-CEL	ST	TISA-CEL	ST	LISO-CEL	ST	TISA-CEL	ST	
Efektywności	Badanie ZUMA-7	Badanie ZUMA-7	Badanie ZUMA-7	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1, TRANSCEND (LISO-CEL)	Badanie ZUMA-7	Badania ZUMA-1, JULIET (TISA-CEL)	Badanie ZUMA-7	
QALY	Interwencja	bd	■	5,42	■	bd	■	bd	■
	Komparator	bd	■	2,60	■	bd	■	bd	■
	Różnica	3,67	■	2,82	■	1,88	■	2,27	■
LY	Interwencja	bd	■	6,96	■	bd	■	bd	■
	Komparator	bd	■	3,67	■	bd	■	bd	■
	Różnica	bd	■	3,29	■	bd	■	bd	■

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Ze względu na brak odpowiednich badań obserwacyjnych, w niniejszej analizie wyniki ekstrapolacji przeprowadzonej na podstawie badania ZUMA-7 (por. rozdz. 3.2.2.1) porównano z krzywą uzyskaną w badaniu ZUMA-1.

Porównanie wyników ekstrapolacji OS z długoterminowymi wynikami AXI-CEL w badaniu ZUMA-1

Jak przedstawiono w rozdz. 3.2.2.1, pod względem wiarygodności klinicznej dla ramienia AXI-CEL, rozkład gamma MCM został wybrany jako najbardziej wiarygodna ekstrapolacja przeżycia całkowitego w ramieniu AXI-CEL. Jak wskazują autorzy oryginalnego modelu [6], wybór ten poparty jest również wynikami badania ZUMA-1, które zawiera najdłuższe dostępne dane z obserwacji pacjentów z DLBCL leczonych AXI-CEL w co najmniej 3. linii leczenia, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 5 lat [6]. ZUMA-1 było jednoramiennym badaniem fazy I/II oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność AXI-CEL u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL i PMBCL (pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B), po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego. W porównaniu z badaniem ZUMA-7, pacjenci w badaniu ZUMA-1 mieli bardziej zaawansowaną postać choroby, ponieważ badanie to przeprowadzono u pacjentów na dalszym etapie leczenia po niepowodzeniu terapii 2. linii. Pacjenci w badaniu ZUMA-1 mieli również większe obciążenie nowotworem, wyższe poziomy LDH i więcej chorób współistniejących. [REDACTED]

[REDACTED] badanie ZUMA-1 służy jako przydatny zewnętrzny zbiór danych walidacyjnych dla ekstrapolacji przeprowadzonych na podstawie krzywych z badania ZUMA-7, ponieważ dotyczy tego samego obszaru chorobowego i jest najlepszym dostępnym zbiorem danych z wieloletnim okresem obserwacji dla AXI-CEL. Poproszeni o porównanie danych z badania ZUMA-7 z badaniem ZUMA-1, klinicyści uznali, że długoterminowe wyniki OS w badaniu ZUMA-7 nie powinny być gorsze niż w badaniu ZUMA-1. Zależność taka została potwierdzona porównując krzywe Kaplana-Meiera dla obu badań oraz krzywą gamma MCM przyjętą w analizie podstawowej (Wykres 16). Wreszcie, podobnie jak zaobserwowano w badaniu ZUMA-1, wyniki są korzystne dla pacjentów, którzy przeżyli dwa lata od rozpoczęcia terapii, ponieważ istnieje znacznie większe prawdopodobieństwo, że pacjenci tacy przeżyją kolejne trzy lata [6].

Wykres 16.
Porównanie krzywych z badań ZUMA-7 vs. ZUMA-1



8. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

[REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI OCENY EKONOMICZNEJ (Z UWZGLĘDNIENIEM RSS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że przy zaproponowanych przez Producenta warunkach finansowania produktu Yescarta w analizowanej populacji pacjentów (czyli dorosłych z DLBCL/HGBL, którzy kwalifikują się do ASCT i u których konieczne jest przeprowadzenie drugiej linii leczenia po wystąpieniu szybkiego nawrotu choroby) stanowi nie tylko opcję wysoce skuteczną, [REDACTED]

[REDACTED]

9. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów zaczerpnięto z badania ZUMA-7. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie. Nie odnaleziono polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia dla AXI-CEL oraz ST (OS, EFS i TTN) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badań ZUMA-7. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego leczenie z zastosowaniem AXI-CEL będzie można zastosować u każdego pacjenta wyłącznie raz. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości ponownego podania produktu Yescarta. Jednocześnie dane dotyczące efektywności AXI-CEL zaczerpnięte z badania ZUMA-7 uwzględniają wpływ zastosowania ponownego podania AXI-CEL u niewielkiej grupy pacjentów. Wpływ potencjalnego zawyżenia efektywności AXI-CEL w zakresie OS spowodowanego tym ograniczeniem na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia (zgodnie z krzywą TTNT) ustalono w oparciu o dane uzyskane z badania ZUMA-7. W ramach analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie [REDACTED]

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Yescarta® (aksykabtagen cyloleucel, AXI-CEL) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*):

- u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
- oraz którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*),
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

W analizie wykorzystano model uzyskany od podmiotu odpowiedzialnego, który zaadaptowano odpowiednio do warunków polskich. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie najlepszych dostępnych danych.

Parametrami determinującymi wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy są dane dotyczące efektywności klinicznej oraz koszty uwzględnionych w analizie interwencji. W analizie posłużono się najbardziej wiarygodnymi danymi opisującymi względną efektywność analizowanych interwencji, pochodzącymi z randomizowanego badania III fazy ZUMA-7, w którym przeprowadzono bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa AXI-CEL z terapią standardową w analizowanej populacji docelowej. W badaniu w długim okresie czasu (mediana czasu obserwacji wynosi ponad 47 miesięcy) wykazano istotne statystycznie przewagi AXI-CEL nad terapią standardową w zakresie szeregu analizowanych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od negatywnych dla pacjenta zdarzeń zdrowotnych. Wykazane w badaniu wyniki przełożyły się również na modelowane w analizie ekonomicznej wyniki zdrowotne – wyniki modelu wskazują na różnicę w latach życia skorygowanych jakością [REDACTED]

Ze względu na przebieg DLBCL w analizie do ekstrapolacji krzywych rozważono modele Mixture Cure (MCM). MCM zakładają, że obserwowane przeżycie całkowite w populacji badanej stanowi połączenie przeżycia pacjentów „wyleczonych” i „nie wyleczonych”. Populacja „wyleczona” będzie obserwowana na końcu krzywej przeżycia (kiedy pozostaną tylko wyleczeni pacjenci) jako plateau na krzywej Kaplana-Meiera. Szacunkowe przeżycie dla całej populacji leczonej jest średnią ważoną przeżycia

produktu Yescarta® w ramach proponowanego PL będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

11. Bibliografia

1. ██████████ (2023) Analiza problemu decyzyjnego. Akykabtagen cyloleucel (Yescarta®) stosowany w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
2. ██████████ (2023) Analiza kliniczna. Akykabtagen cyloleucel (Yescarta®) stosowany w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
3. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (30.5.2023).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf> (31.10.2023).
6. ██████████
7. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html> (31.10.2023).
8. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
9. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, Neste E van den, Shepherd LE, Schmitz N, Baetz T, Keating A, Robinson S, Seftel M, Stelitano C, Djurfeldt MS, Meyer R, i in. (2020) The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv* 4(9):2011–2017.
10. (2022) EMA assessment report. Yescarta. Procedure No. EMEA/H/C/004480/III/0046. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
11. (2019) Actuarial Life Table. Dostęp: <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html> (2.8.2023).
12. National life tables: UK - Office for National Statistics. Dostęp: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/lifeexpectancies/datasets/nationallifetablesunitedkingdomreferencetables> (2.8.2023).
13. Howlader N, Mariotto AB, Besson C, Suneja G, Robien K, Younes N, Engels EA. (2017) Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer* 123(17):3326–3334.
14. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, Delarue R, Micallef IN, Peyrade F, Macon WR, Jo Molina T, Ketterer N, Syrbu SI, Fitoussi O, Kurtin PJ, i in. (2014) Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 32(10):1066–1073.
15. (2019) Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567> (12.7.2023).
16. Charakterystyka produktu leczniczego Yescarta (aktykabtagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf (30.5.2023).

40. Charakterystyka produktu leczniczego Uromitexan. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6943/characteristic>.
41. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Accord. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf.
42. Charakterystyka produktu leczniczego Kymirah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymirah-epar-product-information_pl.pdf (7.6.2023).
43. Charakterystyka produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf (7.6.2023).
44. Charakterystyka produktu leczniczego Minjuvi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf (20.7.2023).
45. Duell J, Abrisqueta P, Dreyling M, Gaidano G, González Barca E. Five-year subgroup analysis of tafasitamab + lenalidomide from the Phase II L-MIND study in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) 2023 Hybrid Congress*; 13 czerwiec 2023; Lugano, Switzerland. .
46. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.
47. Zarządzenie NR 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarządzenie-175_2023_DGL.
48. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 7/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43113/>.
49. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (18.4.2024).
50. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarządzenie-37_2024_DSOZ.
51. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ 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. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2025/> (31.10.2023).
52. Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanego z dużych komórek B. Analiza CUA. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AW/333_AW_OT.4331.53.2020%20Yescarta%20CUA.pdf.
53. Świadczenie gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016_przetoczenie_limfocyty_raport.pdf (10.6.2022).
54. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (16.5.2023).
55. Numer Postępowania 1/PN/2024 Nazwa Postępowania Dostawa produktów leczniczych dla UCK. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=59599715> (22.4.2024).
56. Moje postępowanie - DZP/255/2023 - Produkty lecznicze: Chemioterapia dla całego szpitala - 70 pakietów - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/73b17831-832e-456d-87ac-d7489ead4dd7> (18.4.2024).
57. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych 122-PN-2023 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/861887> (22.4.2024).
58. eB2B - Postępowanie FDZ.242-106/23 - Dostawa leków programowych i do chemioterapii -122 zadania. Dostęp: <https://spsk4lublin.eb2b.com.pl/open-preview-auction.html/421407> (22.4.2024).
59. Postępowanie nr TP.382.118.2023 JK Leki onkologiczne, wspomagające oraz sprzęt pomocniczy. Dostęp: <https://ezamowienia.gov.pl/mp-client/search/list/ocds-148610-14bc0608-68c0-11ee-9aa3-96d3b4440790> (22.4.2024).
60. Postępowanie: Dostawa leków programowych, onkologicznych, płynów infuzyjnych i innych produktów leczniczych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/778980> (31.8.2023).
61. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych dla Szpitala Wielospecjalistycznego im. dr. Ludwika Błażka w Inowrocławiu - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/776875> (31.8.2023).
62. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/772569> (31.8.2023).

63. Postępowanie: Sukcesywna dostawa leków stosowanych w chemioterapii w leczeniu nowotworów płuc, leków dostępnych w ramach programu lekowego w leczeniu nowotworów płuc i włóknienia płuc oraz leków przeciwwymiotnych do Wojewódzkiego Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi, ul. Okólna 181 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/763939> (31.8.2023).
64. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych i z programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/748565> (31.8.2023).
65. Postępowanie nr ZP/3/ZCO/2024: Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/879286> (22.4.2024).
66. Numer Postępowania ZP250/002/2024 Nazwa Postępowania zakup i dostawy produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych oraz innych wymagających działania immunosupresyjnego, leków przeciwwirusowych, stosowanych w niedokrwiistości, padaczce i u pacjentów wymagających tlenoterapii. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrszow/public/postepowanie?postepowanie=60640576> (22.4.2024).
67. Postępowanie COZL/DZP/MBK/3411/PN-115/23: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/810285> (22.4.2024).
68. Dostawa produktów leczniczych (Części 1-84) .Platforma Marketplanet. Dostęp: <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/95228/details> (1.9.2023).
69. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.182.2022.ADB) - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/710123> (15.5.2023).
70. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarządzenie-10_2024_DGL.
71. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43209/>.
72. Numer postępowania ZP/PN/108/23/LSOFA/AW Dostawa produktów leczniczych (z wyłączeniem produktów leczniczych z grupy: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące oraz immunoglobuliny niespecyficzne (zgodnie z klasyfikacją ATC)), wyrobów medycznych, kosmetyków oraz surowców farmaceutycznych z podziałem na 670 zadań. Dostęp: <https://dcoiph.ezamawiajacy.pl/pn/DCOPIH/demand/notice/public/115905/details> (22.4.2024).
73. Postępowanie: Dostawa leków Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu Spółka z o.o. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/787789> (1.9.2023).
74. Postępowanie: AZP.2411.103.2023.MM ZAKUP I DOSTAWA LEKÓW OGÓLNYCH, LEKÓW ODURZAJĄCYCH I PSYCHOTROPOWYCH ORAZ ROZTWORU DO UDRAŻNIANIA PORTÓW NACZYNIOWYCH DLA APTEKI SZPITALNEJ ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH AZP.2411.103.2023.MM - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/771370> (1.9.2023).
75. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW 25 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/778276> (1.9.2023).
76. Postępowanie ZOZ.V.010/DZP/08/24: Dostawa leków w ramach programów lekowych - uzupełnienie 2 miesiące - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/874950> (22.4.2024).
77. Moje postępowanie - PN-44/23/1 - Dostawa leków i substancji recepturowych - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/93ceea63-3f0a-461d-9822-c3d605e6ba5c> (22.4.2024).
78. Numer postępowania DZPUCK.262.197.2023. Dostawa produktów leczniczych oraz wyrobów medycznych do trzech lokalizacji UCK WUM w podziale na 78 części. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/111998/details> (22.4.2024).
79. Numer Postępowania 27/2023 Nazwa Postępowania DOSTAWA LEKÓW DO OBSŁUGI PROGRAMÓW LEKOWYCH DLA SPSZOZ „ZDROJE”. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spszozzdroje/public/postepowanie?postepowanie=55618460> (22.4.2024).
80. Postępowanie: 30/2023/TP DOSTAWY LEKÓW STOSOWANYCH W PROGRAMACH TERAPEUTYCZNYCH Z PODZIAŁEM NA CZĘŚCI - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/818926> (31.10.2023).
81. Platforma Marketplanet 46/ZPN/23 Sprzedaż i dostarczenie leków, preparatów do żywienia, płynów infuzyjnych i leków do programów lekowych. Dostęp: <https://szpital-piotrkow.ezamawiajacy.pl/pn/szpital-piotrkow/demand/notice/public/104642/details> (31.10.2023).
82. Postępowanie: ZP/68/2023 „Dostawa produktów leczniczych - leków w ramach programów lekowych na potrzeby Klinik, Oddziałów, Poradni CSK UM w Łodzi” - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/799850> (31.10.2023).

83. Postępowanie: ZP 29/23 Dostawa leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego - 154 pakiety - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/785518> (31.10.2023).
84. Postępowanie: ZPZ-27/05/23 Dostawa produktów leczniczych cz.2 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/773340> (31.10.2023).
85. Platforma Marketplanet IHIT/P/33/2023 Dostawa produktów leczniczych (Części 1-84). Dostęp: <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/95228/details> (31.10.2023).
86. Postępowanie: DFP.271.25.2023.AB - Dostawa produktów leczniczych oraz innych produktów - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/746351> (31.10.2023).
87. Postępowanie: DZP.271-10/23 Sukcesywna dostawa leków - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/743544> (31.10.2023).
88. Postępowanie: ZP/10/2023 „Dostawa produktów leczniczych oraz leków w ramach programów lekowych” - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/730986> (31.10.2023).
89. Platforma Marketplanet DZP-271-2-1/PN/2023 Dostawa produktów leczniczych dla Apteki Szpitalnej - 25 zadań. Dostęp: <https://usdk.ezamawiajacy.pl/pn/usdk/demand/notice/public/82385/details> (31.10.2023).
90. Postępowanie: ZP-22-176UN DOSTAWA LEKÓW 54 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/707157> (31.10.2023).
91. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8576.html>.
92. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii i w programach lekowych na potrzeby Wojewódzkiego Centrum Szpitalnego Kotliny Jeleniogórskiej. Ogłoszenie DUUE: 2023/S 102-321698 z dnia 30.05.2023 r. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/752738> (5.9.2023).
93. Postępowanie PCZ/ZP/3331/1/2024: Dostawy produktów farmaceutycznych oraz produktów farmaceutycznych w ramach programów lekowych dla „Poddębickiego Centrum Zdrowia” Sp. z o.o. w Poddębicach - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/877013> (22.4.2024).
94. Postępowanie: dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-135-PN/70-2023.AN - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036> (22.4.2024).
95. Dostawa produktów farmaceutycznych. D-24/N/23. Dostęp: <https://mssw.ezamawiajacy.pl/pn/mssw/demand/notice/public/95924/details> (5.9.2023).
96. Dostawa leków onkologicznych oraz leków stosowanych w programach lekowych. DZP.3320.23.23. Dostęp: <https://szpital-zam.ezamawiajacy.pl/pn/szpital-zam/demand/notice/public/90776/details> (5.9.2023).
97. Postępowanie: NZZ/17/P/23 - Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/747309> (5.9.2023).
98. Dostawa leków w tym cytostatyków z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej. POSTĘPOWANIE NR Z14/97397. Dostęp: https://szpitalbystra.logintrade.net/zapytania_email,123287,5dea40eb1f85eb03489a1346ce490424.html (5.9.2023).
99. Postępowanie: 17/PN/ZP/D/2023 Dostawa produktów farmaceutycznych - programy lekowe - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/740914> (5.9.2023).
100. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach Programów Lekowych i Chemioterapii - 46 zadań. EO/LA-2722/XI/23. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spsk1/public/postepowanie?postepowanie=43027321> (5.9.2023).
101. Postępowanie: AZP.2411.43.2023.MMO Zakup wraz z dostawą leków onkologicznych dla Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach AZP.2411.43.2023.MMO - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/734485> (5.9.2023).
102. Moje postępowanie - 2/2023 - Dostawy produktów leczniczych w szpitalnych programach lekowych oraz chemioterapii na okres 16 miesięcy - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/6b892dc5-6284-43be-aa5d-c409f1b76913> (5.9.2023).
103. Dostawa produktów leczniczych dla UCK 15/PN/2023. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=41135516> (5.9.2023).
104. Dostawa produktów leczniczych dla UCK. 15/PN/2023. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=41135516> (6.9.2023).
105. Dostawa produktów leczniczych dla Apteki Szpitalnej - 25 zadań. DZP-271-2-1/PN/2023. Dostęp: <https://usdk.ezamawiajacy.pl/pn/usdk/demand/notice/public/82385/details> (6.9.2023).
106. SZP/1/2023 Dostawa leków biologicznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711536>.
107. COZL/DZP/AK/3411/PN-146/22 Dostawa leków różnych na potrzeby COZL. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711189>.

108. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii i substancji dodatkowych rozliczanych z katalogu chemioterapii określone w 20 pakietach. Dostęp: <https://igichp.ezamawiajacy.pl/pn/igichp/demand/notice/public/83493/details> (6.9.2023).
109. Postępowanie: WSzSL/FZ-99/22 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/712197> (6.9.2023).
110. DZP.242.1250.2022 - Dostawa leków z programów lekowych w ramach nowych opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programów lekowych. POSTĘPOWANIE NR Z226/3159. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,113798,eae3f73b62950b6d912dfef2a67e2c.html (6.9.2023).
111. Dostawy produktów leczniczych. 2022/S 248-724434. Dostęp: <https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/56c73d7c-291c-4e34-ac37-a5cce1b9bc9c> (6.9.2023).
112. Postępowanie: Dostawy leków stosowanych w programach terapeutycznych oraz leków cytostatycznych - znak sprawy: Z/93/PN/22 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/707857> (6.9.2023).
113. Postępowanie: Sukcesywne dostawy leków refundowanych LA.280.19.2022 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/707845> (6.9.2023).
114. NLZ.2022.271.115 Dostawa sprzętu medycznego jednorazowego specjalistycznego (w tym depozyty) dla Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii oraz Zakładu Endoskopii Gastroenterologicznej; Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej i produkty farmaceutyczne. POSTĘPOWANIE NR Z66/2749. Dostęp: https://jurasza.logintrade.net/zapytania_email,113924,f44a35ae44562842a316f6c1ae2a41d1.html (6.9.2023).
115. Postępowanie: D10.251.90.G.2022 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH - CYTOSTATYKÓW Z PROGRAMÓW LEKOWYCH - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/703104> (6.9.2023).
116. Postępowanie: (W.Sz.Z: TZ 280 122/22) Dostawa leków do Aptek Szpitalnych - 11 zadań - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/703986> (6.9.2023).
117. Postępowanie: 1/TP/ZP/D/2023 - Dostawy leków z programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711646> (6.9.2023).
118. WSzS.DEZ.26.089.2022 - DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH. POSTĘPOWANIE NR Z86/2116. Dostęp: https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania_email,111854,9fe43b469e4429883421e0f694c96420.html (6.9.2023).
119. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW 50 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/698610> (6.9.2023).
120. Dostawy produktów leczniczych III. DZP/63/PN/2022. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=38115430> (6.9.2023).
121. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH I W CHEMIOTERAPII-POSTĘPOWANIE UZUPEŁNIAJĄCE - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/768412> (1.9.2023).
122. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych i wspomagających. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/747598> (1.9.2023).
123. Postępowanie: Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. AZP.2411.59.2023.AJ - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/746068> (1.9.2023).
124. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/751649> (1.9.2023).
125. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii i w programach lekowych dla potrzeb Wojewódzkiego Centrum Szpitalnego Kotliny Jeleniogórskiej. Ogłoszenie: DUUE 2022/S 240-692823 z dnia 13.12.2022 r. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/702493> (18.5.2023).
126. Postępowanie COZL/DZP/AK/3411/PN-167/23: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/868889> (22.4.2024).
127. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych i z programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/748565> (1.9.2023).
128. Postępowanie nr SZP.281.15.2024 - Dostawa produktów leczniczych, środków dietetycznych oraz wyrobów medycznych dla Instytutu „CZMP”. Dostęp: <https://iczmp.ezamawiajacy.pl/pn/iczmp/demand/notice/public/124850/details> (22.4.2024).

129. Dostawa leków i materiałów medycznych do Apteki SP ZOZ Szpitala Wielospecjalistycznego w Jaworznie – powtórka i uzupełnienie. Platforma Marketplanet. Dostęp: <https://szpitaljaw.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaljaw/demand/notice/public/99052/details> (1.9.2023).
130. SmartPZP. Dostawa leków różnych dla podmiotów leczniczych województwa podkarpackiego. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=40789696> (19.5.2023).
131. Postępowanie: Dostawy produktów farmaceutycznych, postępowanie: LAS-245-PN/120-2022.AP - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/719259> (19.5.2023).
132. Postępowanie: LEKI, SUBST. RECEPTUROWE III - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/758835> (19.5.2023).
133. Platforma Marketplanet. „Dostawa leków i materiałów medycznych do Apteki SP ZOZ Szpitala Wielospecjalistycznego w Jaworznie – powtórka i uzupełnienie”. Dostęp: <https://szpitaljaw.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaljaw/demand/notice/public/82410/details> (19.5.2023).
134. Platforma Marketplanet. „Dostawa leków i materiałów medycznych do Apteki SP ZOZ Szpitala Wielospecjalistycznego w Jaworznie – powtórka i uzupełnienie”. Dostęp: <https://szpitaljaw.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaljaw/demand/notice/public/82410/details> (19.5.2023).
135. SmartPZP. Dostawa produktów leczniczych - 21 zadań. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spsk1/public/postepowanie?postepowanie=41620064> (19.5.2023).
136. Platforma Marketplanet. Dostawa leków. Dostęp: <https://zozmswiakatowice.ezamawiajacy.pl/pn/zozmswiakatowice/demand/notice/public/82307/details> (19.5.2023).
137. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW 34 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/779897> (1.9.2023).
138. Numer referencyjny postępowania DO/DZ-381-1-100/23 Sukcesywne dostawy leków dla Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego Oddziału w Gliwicach. Dostęp: <https://ezamowienia.gov.pl/mp-client/search/list/ocds-148610-85551975-92a5-11ee-9ee7-e2087ac16d09> (23.4.2024).
139. Postępowanie DZ.271.103.2023: Dostawa produktów leczniczych wykorzystywanych przez oddziały szpitala, leki stosowane w ramach programów lekowych oraz chemioterapii (część 3) - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/850781> (23.4.2024).
140. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (17.5.2023).
141. Numer postępowania DZPUCK.262.187.2023 „Dostawa produktów leczniczych w ramach chemioterapii, programów lekowych oraz poza programem w podziale na 102 części; DZPUCK.262.187.2023”. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/113640/details> (22.4.2024).
142. POSTĘPOWANIE NR Z260/3159 DZP.242.808.2023 - Dostawa leków onkologicznych. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,147032,799116a756b1e43b0dd8e1951d748a1d.html (22.4.2024).
143. Moje postępowanie - 125/2023 - Dostawa leków z programów lekowych - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/76bfd32e-ba5d-4305-8845-4539a70ee78a> (22.4.2024).
144. Postępowanie: Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach .IZP.2411.201.2023.IA - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/820664> (22.4.2024).
145. Postępowanie: (DFP.271.121.2023.AMW) Dostawa produktów leczniczych. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/813311> (31.10.2023).
146. Postępowanie: ZP-23-124UN DOSTAWA LEKÓW 46 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/810324> (31.10.2023).
147. Postępowanie: NZZ/50/P/23 - Dostawa produktów leczniczych w zakresie programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/793838> (31.10.2023).
148. Postępowanie: D10.251.52.E.2023 Dostawa produktów leczniczych z programów lekowych na okres 12 miesięcy - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/791920> (31.10.2023).
149. Postępowanie: Dostawa leków, opatrunków, płynów infuzyjnych, rękawic, diet dojelitowych, żywienia pozajelitowego, koncentratu do dializ, alkoholu, formaliny, pieluchomajtek, środków kontrastowych, składników do receptury, mleka i preparatów mlekozastępczych na okres 12 miesięcy - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/783838> (31.10.2023).
150. EP/220/33/2023 Dostawa różnych produktów leczniczych, w tym środki przeciw nadciśnieniu, immunoglobuliny, środki antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, preparaty odżywiania wewnątrzjelitowego, środki obniżające krzepliwość krwi, produkty do żywienia pozajelitowego, odczynniki laboratoryjne, środki antyseptyczne i dezynfekcyjne, insulina, środki znieczulające, środki przeciw nadciśnieniu dla Szpitala SPWSZ w Szczecinie. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spwsz/public/postepowanie?postepowanie=47653650> (31.10.2023).
151. Postępowanie: (W.Sz.Z:TZ-280-50/23) Dostawa leków do realizacji programów lekowych i chemioterapii - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/774389> (31.10.2023).

152. IHIT/P/33/2023 Dostawa produktów leczniczych (Części 1-84). Dostęp: <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/95228/details> (31.10.2023).
153. PN-45/23/TM Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/coi.warszawa/public/postepowanie?postepowanie=42016970> (31.10.2023).
154. Zamówienia publiczne - Szpital Wojewódzki Koszalin. Dostęp: <https://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-ogolne-srodko-spozywcze-specjalnego-przeznaczenia-suplementy-diety-oraz-wyroby-medyczne-3/1749> (1.9.2023).
155. Moje postępowanie - ZP-271-33/23 - Dostawa leków, w tym z programu lekowego - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/60a7a0bb-f3cf-4f74-9e13-a55df3e0ba87> (1.9.2023).
156. 12/23 – Dostawa produktów leczniczych. POSTĘPOWANIE NR Z84/31599. Dostęp: https://hospital.logintrade.net/zapytania_email,120543,30af207d9b0d9b70b81d9c347c6d31f8.html (1.9.2023).
157. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach Programów Lekowych i Chemioterapii - 46 zadań. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spsk1/public/postepowanie?postepowanie=43027321> (1.9.2023).
158. Dostawy leków onkologicznych oraz różnych. Numer Postępowania Postępowanie nr 75/ZP.261.38-A.2022. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=34088895> (8.8.2023).
159. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby pacjentów COZL - 4 części. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711218> (1.9.2023).
160. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL - 7 części. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/760692> (1.9.2023).
161. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/751649> (1.9.2023).
162. Postępowanie: „Dostawa leków biorących udział w ramach programów lekowych i chemioterapii dla potrzeb WSZ w Koninie” - przetarg nieograniczony, o wartości równej lub przekraczającej progi unijne - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/683234> (30.4.2023).
163. DZP.242.353.2023 - Dostawa produktu leczniczego - Tisagenlecleucel. POSTĘPOWANIE NR Z241/3159. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,129712,672f727464396910dfd3ca860b70a663.html (31.10.2023).
164. Postępowanie ZP-23-208UN: DOSTAWA LEKÓW 80 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/863929> (22.4.2024).
165. Numer Postępowania 13/PN/2024 Nazwa Postępowania Dostawa produktów leczniczych dla UCK. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=60343548> (23.4.2024).
166. Moje postępowanie - ZP-271-75/23 - Dostawa leków różnych - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/2139e612-b65f-4acf-81ea-ae67494e7d5f> (23.4.2024).
167. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 32(27):3059–3067.
168. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2024/DSOZ - zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/35818/>.
169. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ.
170. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 117/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1944/Zarządzenie-117_2023_DGL (17.5.2023).
171. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 41/2024/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43230/Zarządzenie-41_2024_DSOZ.
172. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/117/>.
173. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Kumar VM, Chapman RH, Tice JA, Pearson SD, Campbell JD. (2019) Long-term Survival and Cost-effectiveness Associated With Axicabtagene Ciloleucel vs Chemotherapy for Treatment of B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open* 2(2):e190035.
174. Perales M-A, Kuruvilla J, Snider JT, Vadgama S, Blissett R, El-Moustaid F, Smith NJ, Patel AR, Johnston PB. (2022) The Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy in Patients with

- Large B-Cell Lymphoma in the United States: An Economic Evaluation of the ZUMA-7 Trial. *Transplantation and Cellular Therapy* 28(11):750.e1-750.e6.
175. Cummings Joyner AK, Snider JT, Wade SW, Wang S-T, Buessing MG, Johnson S, Gergis U. (2022) Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: No Impact of Site of Care. *Adv Ther* 39(8):3560–3577.
 176. Project information | Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 1 systemic treatment [ID1684] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10580> (23.4.2023).
 177. Carey N, Leahy J, Trela-Larsen L, Mccullagh L, Barry M. (2022) EE569 Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Irish Healthcare Setting: Cost-Utility and Value of Information Analysis. *Value in Health* 25(12):S167.
 178. Ghanem B, Seoane-Vazquez E, Fleming M, Brown LM, Rodriguez-Monguio R. (2023) Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel, Lisocabtagene Maraleucel, and Tisagenlecleucel CAR T-Cell Therapies for Treatment of Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Value in Health* 26(6):S75.
 179. Kambhampati S, Saumoy M, Schneider Y, Serrao S, Solaimani P, Budde LE, Mei MG, Popplewell LL, Siddiqi T, Zain J, Forman SJ, Kwak LW, Rosen ST, Danilov AV, Herrera AF, i in. (2022) Cost-effectiveness of second-line axicabtagene ciloleucel in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 140(19):2024–2036.
 180. Marchetti M, Martelli E, Zinzani PL. (2018) Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Italy. *Health Services Research-Malignant Diseases: Poster III*.
 181. Brighton N, Lovato E, Castaigne JG. (2022) Assessing the Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Compared With Other CAR T-Cell Therapies in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the UK. *Value in Health* 25(12):S141.
 182. Brighton N, Zang A, Castaigne JG. (2022) Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Versus Other CAR T-Cell Therapies in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in France. *Value in Health* 25(12):S81.
 183. Perales MA, Kuruvilla J, Thornton Snider J, Vadgama S, Blissett R, El-Moustaid F, Smith N, Patel A, Johnston P. (2022) Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for patients large b-cell lymphoma (lbcl) in the united states. *Transplant Cell Ther*.
 184. Smith N. (2023) An Updated Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel in Second-Line Large B-Cell Lymphoma Patients in the United States. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3787/130751>.
 185. Pardo Millan C. (2023) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Treatment for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in Spain: A Cost-Effectiveness Analysis. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3788/128648>.
 186. Eklund O. (2023) Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel (AXI-CEL) As Second-Line Therapy Compared to Standard of Care (SOC) for Adult Patients with Early Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Sweden. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3786/130542>.
 187. [REDACTED]
 188. Elsayw M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K, Osman K, Davison K, Rudzki JD, Dahiya S, Dorritie K, Jaglowski S, Radford J, Morschhauser F, Cunningham D, i in. (2021) Patient-Reported Outcomes in a Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard of Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-7). *Blood* 138:430.
 189. Gordon LI, Hoda D, Shi L, Guo S, Liu FF, Braverman J, Dubowy R, Peng L, Sehgal A. (2022) P1710: LISOCABTAGENE MARALEUCEL (LISO-CEL) AS SECOND-LINE TREATMENT FOR R/R LARGE B-CELL LYMPHOMA (LBCL) IN PATIENTS NOT INTENDED FOR HSCT: PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PRO) FROM THE PHASE 2 PILOT STUDY. *Hemasphere* 6(Suppl):1591–1592.
 190. Howell TA, Matza LS, Jun MP, Garcia J, Powers A, Maloney DG. (2022) Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. *Pharmacoecon Open* 6(3):367–376.
 191. Orfanos P, Peipert J, Cella D, Rechavi-Robinson D, Gandola A, Micallef S, Brachet S, Dymkowska M. (2022) POSC370 Health-Related Quality of Life of Naratuximab Emtasine + Rituximab (N+R) in Second Line and Heavily Pre-Treated Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): An Analysis of the Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma (FACT-LYM) Measure and Mapped EQ-5D Values from a Phase II Trial. *Value in Health* 25(1):S245.
 192. Shah J, Shacham S, Kauffman M, Daniele P, Tomaras D, Tremblay G, Casasnovas R-O, Maerevoet M, Zijlstra J, Follows G, P Vermaat JS, Kalakonda N, Goy AH, Choquet S, Den Neste EV, i in. (2021) Health-related quality of life and utility outcomes with selinexor in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncology* 17(11):1295–1310.

193. Spira A, Zhou X, Chen L, Gnanasakthy A, Wang L, Ungar D, Curiel R, Liao L, Radford J, Kahl B. (2022) Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 22(3):158–168.
194. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE, Johnston PB, Glass B, Crotta A, Montheard S, Previtoli A, Liu FF, Braverman J, Guo S, Shi L, Kamdar M. (2021) Improved Quality of Life (QOL) with Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Compared with Standard of Care (SOC) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Phase 3 Transform Study. *Blood* 138(Supplement 1):3845.
195. Hoogland AI, Jayani RV, Collier A, Irizarry-Arroyo N, Rodriguez Y, Jain MD, Booth-Jones M, Hyland KA, James BW, Barata A, Bachmeier CA, Chavez JC, Khimani F, Krivenko GS, Lazaryan A, i in. (2021) Acute patient-reported outcomes in B-cell malignancies treated with axicabtagene ciloleucel. *Cancer Med* 10(6):1936–1943.
196. Ma Q, Bailey A, Milloy N, Butcher J, Quek RGW, Johnson PC. (2021) Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy. *Blood* 138:4111.
197. Mariegaard J, Wenstrup J, Lim KZM, Bidstrup PE, Heymann A von, Johansen C, Knudsen GM, Law I, Specht L, Stenbæk DS. (2021) Prevalence of cognitive impairment and its relation to mental health in Danish lymphoma survivors. *Support Care Cancer* 29(6):3319–3328.
198. Paunescu A-C, Copie CB, Malak S, Gouill SL, Ribrag V, Bouabdallah K, Sibon D, Rumpold G, Preau M, Mounier N, Haioun C, Jardin F, Besson C. (2022) Quality of life of survivors 1 year after the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA study. *Ann Hematol* 101(2):317–332.
199. Lemieux C, Ahmad I, Bambace NM, Bernard L, Cohen S, Delisle J-S, Fleury I, Kiss T, Mollica L, Roy D-C, Sauvageau G, Roy J, Lachance S. (2020) Evaluation of the Impact of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation on the Quality of Life of Older Patients with Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 26(1):157–161.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie	23
Tabela 2.	Frakcje pacjentów „wyleczonych” na podstawie modelu MCM i badania ZUMA-7	25
Tabela 3.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu AXI-CEL	26
Tabela 4.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite (OS) w ramieniu AXI-CEL	27
Tabela 5.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu ST	28
Tabela 6.	Warunkowe prawdopodobieństwo przeżycia dla 5 i 10 lat, jeśli pacjent przeżyje 24 miesiące w ramieniu AXI-CEL i ST	29
Tabela 7.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite (OS) w ramieniu ST	30
Tabela 8.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w ramieniu AXI-CEL	30
Tabela 9.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od zdarzenia w ramieniu AXI-CEL	31
Tabela 10.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w ramieniu ST	31
Tabela 11.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od zdarzenia w ramieniu ST	32
Tabela 12.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) w ramieniu AXI-CEL	33
Tabela 13.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia w ramieniu AXI-CEL	34
Tabela 14.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) w ramieniu ST	34
Tabela 15.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia w ramieniu ST	35
Tabela 16.	SMR (standaryzowane współczynniki śmiertelności) dla pacjentów wyleczonych przyjęte w analizie	36
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane związane z podaniem AXI-CEL i ST uwzględnione w analizie	37
Tabela 18.	Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej	39
Tabela 19.	Wartości użyteczności przyjęte w scenariuszu U1 analizy wrażliwości	40
Tabela 20.	Wartości użyteczności przyjęte w scenariuszu U2 analizy wrażliwości	40
Tabela 21.	Użyteczności dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021	41
Tabela 22.	Mnożniki użyteczności związanych z wiekiem uwzględnione w analizie	42
Tabela 23.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi – scenariusz U3	43
Tabela 24.	Czas naliczania spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi – scenariusz U3	43
Tabela 25.	Odsetek pacjentów w ramieniu AXI-CEL, u których naliczany jest koszt	44
Tabela 26.	Rozkład schematów chemoimmunoterapii wchodzących w skład ST – dane przyjęte w analizie	45
Tabela 27.	Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT w ramieniu ST – dane przyjęte w analizie	45
Tabela 28.	Rozkład schematów chemoimmunoterapii wchodzących w skład ST – scenariusz D_ST_Sub	45
Tabela 29.	Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT w ramieniu ST – scenariusz D_ST_Sub	46
Tabela 30.	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia – dane z badania ZUMA-7	46
Tabela 31.	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia – dane z badania ZUMA-7 skorygowane o polskie warunki refundacyjne	47

Tabela 32.	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po przebytej terapii AXI-CEL ■	47
Tabela 33.	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po przebytej terapii ST – ■	48
Tabela 34.	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia – wartości przyjęte w analizie	49
Tabela 35.	Dawkowanie AXI-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków w ramach premedykacji	50
Tabela 36.	Dawkowanie ST – schematy uwzględnione w niniejszej analizie	51
Tabela 37.	Średni czas trwania terapii poszczególnymi schematami stosowanymi w ramach ST	51
Tabela 38.	Dawkowanie TISA-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków w ramach premedykacji	53
Tabela 39.	Dawkowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	54
Tabela 40.	Dawkowanie TAF + LEN	55
■	■	56
Tabela 42.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	57
Tabela 43.	Wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w roku 2024	58
Tabela 44.	Koszt pobrania limfocytów T	58
Tabela 45.	Koszt cyklofosfamidu na podstawie Obwieszczenia MZ	59
Tabela 46.	Cena cyklofosfamidu i fludarabiny - przetargi	60
Tabela 47.	Koszt cyklofosfamidu – cena realna z serwisu IkarPro	60
Tabela 48.	Koszty cyklofosfamidu i fludarabiny za mg – dane przyjęte w analizie	60
Tabela 49.	Koszt cyklofosfamidu i fludarabiny stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®	61
Tabela 50.	Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®	61
Tabela 51.	Całkowity koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej	61
Tabela 52.	Koszt deksametazonu na podstawie Obwieszczenia MZ	62
Tabela 53.	Koszt deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych NFZ z bazy IKAR	62
Tabela 54.	Cena deksametazonu - przetargi	63
Tabela 55.	Koszty deksametazonu za mg – dane przyjęte w analizie	64
Tabela 56.	Koszt całkowity chemioterapii pomostowej	64
Tabela 57.	Koszt związany z podaniem AXI-CEL	65
Tabela 58.	Koszt tocilizumabu – cena realna z serwisu IkarPro	65
Tabela 59.	Cena tocilizumabu - przetargi	66
Tabela 60.	Koszt terapii TOC związany z podaniem AXI-CEL	66
Tabela 61.	Koszt związany z podaniem AXI-CEL – koszt jednorazowy w momencie infuzji	66
Tabela 62.	Ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ	68
Tabela 63.	Ceny leków – cena realna z serwisu IkarPro	70
Tabela 64.	Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.	72
Tabela 65.	Ceny leków - przetargi	72
Tabela 66.	Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie	76
Tabela 67.	Koszty schematów ST na cykl	77
Tabela 68.	Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii w postaci iniekcji	77
Tabela 69.	Koszty podania leków dla schematów ST na cykl	78
Tabela 70.	Koszt związany z ASCT	78
Tabela 71.	Koszty związane z ASCT uwzględnione w analizie	79
Tabela 72.	Koszty schematów chemoimmunoterapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia	80
Tabela 73.	Koszt polatuzumabu wedotyny na podstawie Obwieszczenia MZ	80
Tabela 74.	Cena polatuzumabu wedotyny - przetargi	81
Tabela 75.	Koszt polatuzumabu wedotyny na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	81
Tabela 76.	Koszt polatuzumabu wedotyny – cena realna z serwisu IkarPro	82
Tabela 77.	Koszt bendamustyny na podstawie Obwieszczenia MZ	82
Tabela 78.	Cena bendamustyny - przetargi	83
Tabela 79.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ – dane za styczeń 2024 r.	83

Tabela 80.	Koszt bendamustyny – cena realna z serwisu IkarPro	83
Tabela 81.	Podsumowanie kosztów polatuzumabu wedotyny, rytuksymabu oraz bendamustyny – przyjęte koszty za mg.....	84
Tabela 82.	Koszt schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną na cykl.....	84
Tabela 83.	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	84
Tabela 84.	Koszt podania schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną na cykl.....	85
Tabela 85.	Koszt TISA-CEL na podstawie Obwieszczenia MZ	85
Tabela 86.	Cena TISA-CEL - przetargi.....	85
Tabela 87.	Koszt TISA-CEL na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	86
Tabela 88.	Koszt TISA-CEL – cena realna z serwisu IkarPro	86
Tabela 89.	Koszt jednostkowy TISA-CEL przyjęty do dalszych analiz	86
Tabela 90.	Pozostałe koszty związane z infuzją TISA-CEL w kolejnej linii.....	86
Tabela 91.	Koszt AXI-CEL w kolejnej linii na podstawie Obwieszczenia MZ	87
Tabela 92.	Cena AXI-CEL w kolejnej linii - przetargi	87
Tabela 93.	Koszt AXI-CEL w kolejnej linii na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	87
Tabela 94.	Koszt AXI-CEL – cena realna z serwisu IkarPro	88
Tabela 95.	Koszt jednostkowy AXI-CEL w kolejnej linii przyjęty do dalszych analiz	88
Tabela 96.	Pozostałe koszty związane z infuzją AXI-CEL w kolejnej linii.....	88
Tabela 97.	Cena tafasytamabu na podstawie Obwieszczenia MZ	89
Tabela 98.	Koszt TAF w kolejnej linii na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	89
Tabela 99.	Koszt TAF – cena realna z serwisu IkarPro.....	89
Tabela 100.	Koszt jednostkowy TAF w kolejnej linii przyjęty do dalszych analiz.....	89
Tabela 101.	Ceny lenalidomidu na podstawie Obwieszczenia MZ.....	90
Tabela 102.	Koszt lenalidomidu na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.....	92
Tabela 103.	Ceny lenalidomidu - przetargi.....	93
Tabela 104.	Koszt lenalidomidu – cena realna z serwisu IkarPro	93
Tabela 105.	Koszt lenalidomidu za mg – dane przyjęte w analizie	95
Tabela 106.	Koszt schematu TAF+LEN na cykl	95
Tabela 107.	Jednostkowy koszt podania tafasytamabu	96
Tabela 108.	Koszt podania tafasytamabu na cykl	96
Tabela 109.	Średni koszt terapii TAF + LEN w kolejnej linii leczenia	96
Tabela 110.	Koszty radioterapii konsolidującej	97
Tabela 111.	Średni koszt świadczenia zakwaterowania przy radioterapii uwzględniający koszt leczenia radioterapią jako produkt dosumowany.....	98
Tabela 112.	Koszt radioterapii konsolidującej uwzględniony w analizie	98
Tabela 113.	Koszt przeprowadzenia ASCT.....	98
Tabela 114.	Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT	99
Tabela 115.	Koszt przeprowadzenia allo-SCT	99
Tabela 116.	Koszt allo-SCT	100
Tabela 117.	Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL – 1. rok.....	101
Tabela 118.	Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL – kolejne lata.....	101
Tabela 119.	Koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL uwzględnione w analizie	102
Tabela 120.	Koszt monitorowania terapii ST	103
Tabela 121.	Koszty monitorowania pacjenta leczonego polatuzumabem wedotyny / tafasytamabem.....	104
Tabela 122.	Miesięczne koszty monitorowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia	104
Tabela 123.	Średnie miesięczne koszty monitorowania dla pacjentów po wystąpieniu zdarzenia.....	105
Tabela 124.	Średni koszt monitorowania pacjenta po wystąpieniu zdarzenia.....	106
Tabela 125.	Koszty jednostkowe opieki terminalnej.....	106
Tabela 126.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	107

Tabela 127. Wyniki oceny klinicznej dla porównania AXI-CEL vs ST.....	108
Tabela 128. Wyniki analizy kosztów dla porównania AXI-CEL vs ST – ██████████.....	108
Tabela 129. Współczynnik ICUR i ICER dla porównania AXI-CEL vs ST ██████████.....	109
Tabela 130. Wyniki analizy kosztów dla porównania AXI-CEL vs ST – ██████████.....	110
Tabela 131. Współczynnik ICUR i ICER dla porównania AXI-CEL vs ST – ██████████.....	110
Tabela 132. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – ██████████.....	112
Tabela 133. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – ██████████.....	113
Tabela 134. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – ██████████.....	115
Tabela 135. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – ██████████.....	117
Tabela 136. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	119
Tabela 137. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości ██████████.....	122
Tabela 138. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości ██████████.....	125
Tabela 139. Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji.....	128
Tabela 140. Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.	129
Tabela 141. Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.	130
Tabela 142. Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji c.d.	131
Tabela 143. Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające efektywności oparte na badaniu ZUMA-7 i uwzględniające jako komparator terapię standardową.....	132
Tabela 144. Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające efektywności oparte na badaniu ZUMA-7 i uwzględniające jako komparator terapię standardową c.d.....	132
Tabela 145. Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające efektywności oparte na badaniach innych niż ZUMA-7 i uwzględniające jako komparator terapię standardową.....	133
Tabela 146. Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające jako komparator terapie CAR-T.....	134
Tabela 147. Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – analizy uwzględniające jako komparator terapie CAR-T c.d.	135
Tabela 148. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku.....	158
Tabela 149. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji.....	161
Tabela 150. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane.....	161
Tabela 151. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC).....	162
██████████.....	164
██████████.....	166
██████████.....	167
██████████.....	170
██████████.....	174
Tabela 157. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	175

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu AXI-CEL – ekstrapolacja	27
Wykres 2.	Przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu ST – ekstrapolacja	29
Wykres 3.	Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) pacjentów w ramieniu AXI-CEL – ekstrapolacja	31
Wykres 4.	Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) pacjentów w ramieniu ST – ekstrapolacja	32
Wykres 5.	Czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) pacjentów w ramieniu AXI-CEL – ekstrapolacja	33
Wykres 6.	Czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia (TTNT) pacjentów w ramieniu ST – ekstrapolacja	35
Wykres 7.	Krzywe OS z badań ZUMA-1 oraz SCHOLAR-1	105
Wykres 8.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu AXI-CEL z ST – [REDACTED]	111
Wykres 9.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL vs ST – [REDACTED]	112
Wykres 10.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu AXI-CEL z ST [REDACTED]	113
Wykres 11.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL vs ST – [REDACTED]	114
Wykres 12.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu AXI-CEL z ST [REDACTED]	115
Wykres 13.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania AXI-CEL vs ST [REDACTED]	116
Wykres 14.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu AXI-CEL z ST [REDACTED]	117
Wykres 15.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania AXI-CEL vs ST [REDACTED]	118
Wykres 16.	Porównanie krzywych z badań ZUMA-7 vs. ZUMA-1	137

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat modelu	16
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	163
[REDACTED]	[REDACTED]	168

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 148.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na październik 2023
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 4

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...)		Rozdz. 4
oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:		Rozdz. 4
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.4, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdz. 6
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.		Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>),
- AOTMiT (<https://bipold.aotm.gov.pl/>),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/>),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; <https://www.ispor.org/>),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <https://www.cadth.ca/>),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination; <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/>),
- SMC (Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 149).

Tabela 149.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

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

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 150.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	Yescarta OR "axicabtagene ciloleucel" OR AXI-CEL	491	63

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 858 501	73 155
#3	#1 AND #2	66	9

Data przeszukania: 6 września 2023 r.

Tabela 151.

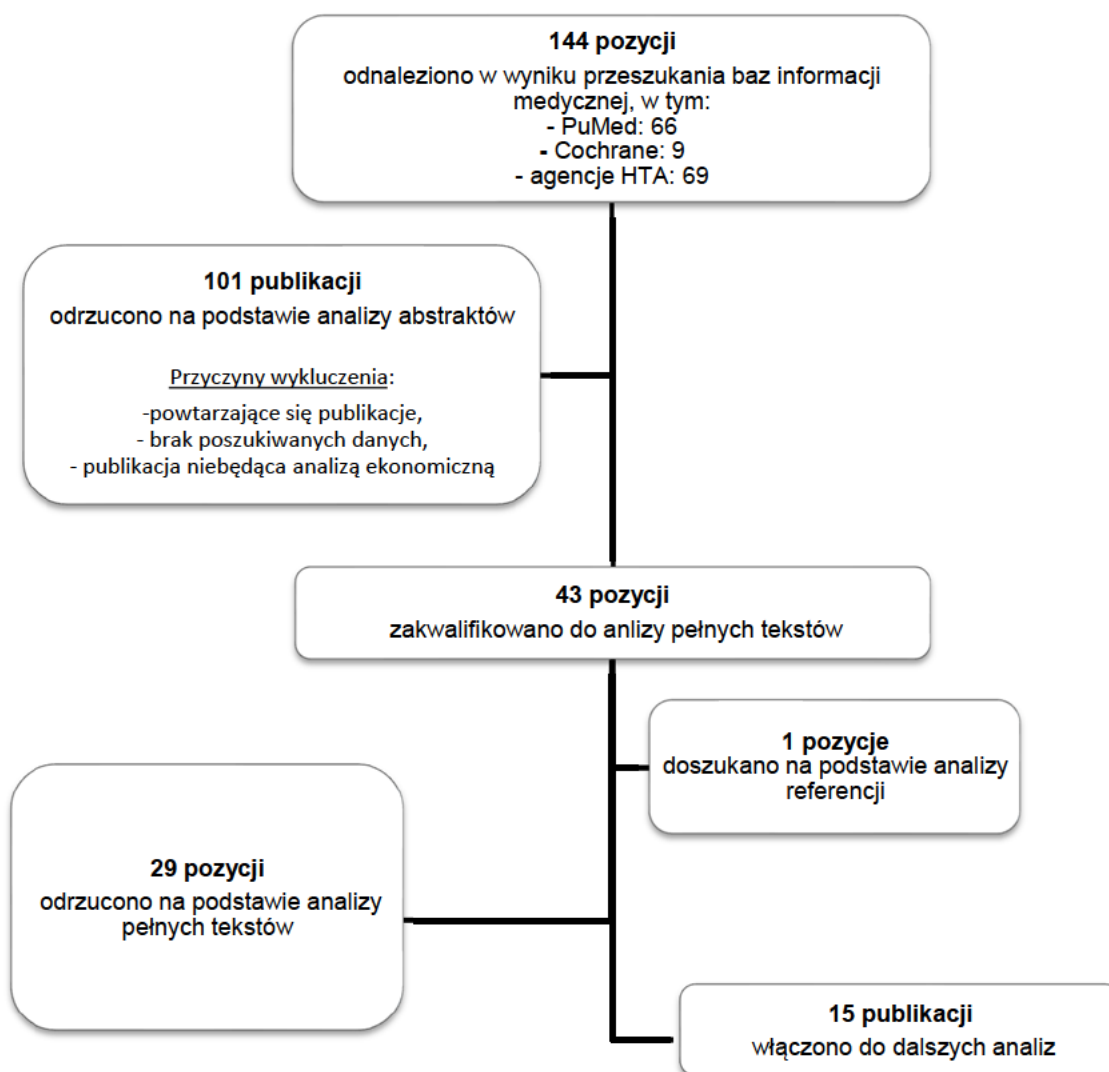
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Yescarta		4	1
	aksykabtagen cyloleucel	-	2	1
	Łącznie niepowtarzające się		4	1
NICE	Yescarta		3	0
	axicabtagene ciloleucel	Guidance	12	2
	Łącznie niepowtarzające się		12	2
ISPOR	Yescarta		3	1
	axicabtagene ciloleucel	Economic Evaluation	41	15
	Łącznie niepowtarzające się		41	15
CADTH	Yescarta		6	1
	axicabtagene ciloleucel	Result type: Reports	9	2
	Łącznie niepowtarzające się		9	2
CRD	Yescarta		0	0
	axicabtagene ciloleucel	-	0	0
	Łącznie niepowtarzające się		0	0
PBAC	Yescarta		0	0
	axicabtagene ciloleucel	Public Summary Documents by Product	0	0
	Łącznie niepowtarzające się		0	0
SMC	Yescarta		3	1
	axicabtagene ciloleucel	-	3	1
	Łącznie niepowtarzające się		3	1
Łącznie (niepowtarzające się)			69	21

Data przeszukania: 6 września 2023 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 144 publikacji: 66 pozycji została odnaleziona w PubMed, 9 pozycji w Cochrane, zaś 69 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 44 analizy w tym jedną odnalezioną na podstawie analizy referencji. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 29 pozycji. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 157.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki	Stopa dyskontowa
					Dożywotni horyzont, wartości w zależności od sposobu modelowania krzywych przeżycia:	
					Różnica w LY	
					AXI-CEL vs Chemioterapia: 1,89 - 5,82	
					Różnica w QALY	
					AXI-CEL vs Chemioterapia: 1,52 - 4,90	
					LY	
					AXI-CEL	
					3,58 - 13,45 (niezdyskontowane)	
					2,83 - 9,19 (zdyskontowane)	
					Chemioterapia	
					0,96 - 4,73 (niezdyskontowane)	
					0,94 - 3,37 (zdyskontowane)	
					QALY	
					AXI-CEL	
					2,69 - 11,12 (niezdyskontowane)	
					2,07 - 7,62 (zdyskontowane)	
					Chemioterapia	
					0,57 - 3,83 (niezdyskontowane)	
					0,55 - 2,72 (zdyskontowane)	
					ICUR	
					82 400 - 230 900 USD/QALY (perspektywa płatnika publicznego)	
Whittington 2019 (USA) [173]	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z komórek B (BCL)	AXI-CEL vs Chemioterapia	Drzewo decyzyjne oraz <i>semi-Markov Partitioned survival, mixture cure</i> CUA	2-letni oraz dożywotni, cykl 1 miesiąc		3% koszty i efekty zdrowotne

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki	Stopa dyskontowa
					<p>Dwuletni horyzont:</p> <p>LY AXI-CEL: 1,39 Chemioterapia: 0,91 Różnica: 0,48</p> <p>QALY AXI-CEL: 0,91 Chemioterapia: 0,57 Różnica: 0,34</p> <p>ICUR 896 600 USD/QALY (perspektywa płatnika publicznego)</p>	
					<p>QALY AXI-CEL: 7,08 SoC: 5,56 różnica: 1,51</p> <p>LY AXI-CEL: 9,14 SoC: 7,59 Różnica: 1,55</p> <p><u>Różnica w kosztach</u> 100 366 USD</p> <p>ICUR 66 381 USD/QALY</p>	
Perales 2022 (USA) [174]	Dorośli pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), II linia	AXI-CEL vs. SoC	<i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	dożywotni, cykl 1 miesiąc		3% koszty i efekty zdrowotne

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki	Stopa dyskontowa
Roth 2018 (USA) [24]	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym (R/R) chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL)	AXI-CEL vs. Chemioterapia (R-DHAP)	Drzewo decyzyjne, <i>partitioned survival mixture cure</i> , CUA, CEA	dożywotni, cykl 1 miesiąc	<p>LY AXI-CEL: 9,49 chemioterapia: 2,60</p> <p>QALY AXI-CEL: 7,67 Chemioterapia: 1,13</p> <p>Koszty AXI-CEL: 552 921 USD Chemioterapia: 172 737 USD</p> <p>ICER 55 128 USD/LY</p> <p>ICUR 58 146 USD/QALY</p>	3% koszty i efekty zdrowotne
Cummings Joyner 2022 (USA) [175]	Pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z dużych komórek B (R/R LBCL)	AXI-CEL vs - LISO-CEL - TISA-CEL	Drzewo decyzyjne, <i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	dożywotni	<p>QALY</p> <p>AXI-CEL vs LISO-CEL AXI-CEL: 7,705 LISO-CEL: 5,898</p> <p>AXI-CEL vs LISO-CEL AXI-CEL: 7,240 TISA-CEL: 5,005</p> <p>LY</p> <p>AXI-CEL vs LISO-CEL AXI-CEL: 9,787 LISO-CEL: 7,460</p> <p>AXI-CEL vs TISA-CEL AXI-CEL: 9,251 TISA-CEL: 6,568</p> <p>ICUR AXI-CEL vs LISO-CEL: 8 946 USD/QALY AXI-CEL vs TISA-CEL: 24 506 USD/QALY</p>	3% koszty i efekty zdrowotne

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2022 (Wielka Brytania) [176]	Dorośli pacjenci z pierwotnie opornym lub wczesnym nawrotem (≤ 12 miesięcy) rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) po I linii leczenia systemowego, zakwalifikowani do przeszczepu.	AXI-CEL vs SoC	<i>Partitioned survival</i> , CUA	dożywotni (50 lat), cykl 1 miesiąc (30,44 dni)	ICUR AXI-CEL: 51,996 GBP/QALY	3,5% koszty i efekty zdrowotne
Carey 2022 (Irlandia) [177]	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL)	AXI-CEL vs chemioterapia (\pm HSCT)	Drzewo decyzyjne, <i>partitioned survival</i> , CUA	dożywotni (44 lata), cykl 1 miesiąc	ICUR 78 634 EUR/QALY <u>Różnica w QALY</u> AXI-CEL vs Chemioterapia: 3,67 <u>Różnica w kosztach</u> AXI-CEL vs Chemioterapia: 288 825 EUR	4% koszty i efekty zdrowotne
Ghanem 2023 (USA) [178]	Dorośli pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), u których doszło do nawrotu w ciągu 12 miesięcy od pierwszego rzutu	AXI-CEL vs - LISO-CEL - TISA-CEL	CUA	bd	Koszty całkowite AXI-CEL: 541 026 USD LISO-CEL: 491 759 USD TISA-CEL: 463 368 USD QALY AXI-CEL vs LISO-CEL AXI-CEL: 7,24 LISO-CEL: 5,52 AXI-CEL vs TISA-CEL AXI-CEL: 6,85 TISA-CEL: 4,86 ICUR AXI-CEL vs LISO-CEL: 28 644 USD/QALY AXI-CEL vs TISA-CEL: 39 024 USD/QALY	bd
Brighton 2022 (Francja) [182]	Pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL)	AXI-CEL vs - LISO-CEL - TISA-CEL	<i>Partitioned survival</i> , <i>mixture cure</i> , CUA	dożywotni	Różnica w QALY AXI-CEL vs TISA-CEL: 2,09 AXI-CEL vs LISO-CEL: 1,73 ICUR AXI-CEL vs TISA-CEL: 15 470 EUR/QALY AXI-CEL vs LISO-CEL: 17 841 EUR/QALY	4% koszty i efekty zdrowotne

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki	Stopa dyskontowa
Kambhampati 2022 (USA) [179]	Dorośli pacjenci z pierwotnie opornym lub wczesnym nawrotem rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) po I linii leczenia.	AXI-CEL vs SoC	model Markowa, CUA	dożywotni	<p>LY AXI-CEL: 6,96 SoC: 3,67</p> <p>QALY AXI-CEL: 5,42 SoC: 2,60</p> <p>Różnica w QALY AXI-CEL vs SoC: 2,82</p> <p>ICUR AXI-CEL vs SoC: 93 547 USD/QALY</p>	3% koszty i efekty zdrowotne
Marchetti 2018 (Włochy) [180]	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z dużych komórek B (R/R LBCL)	AXI-CEL vs BSC (chemioterapia)	model Markowa, <i>mixture cure</i> , CUA	dożywotni	<p>Różnica QALY 6,64 (9,45 bez dyskontowania)</p> <p>ICER 42 873 EUR/LY (29 448 EUR/LY bez dyskontowania)</p> <p>ICUR 44 746 EUR/QALY (30 819 EUR/QALY bez dyskontowania)</p>	3% koszty i efekty zdrowotne
Perales 2022b (USA) [183]	Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), II linia	AXI-CEL vs. SoC	<i>Partitioned survival, mixture cure</i> , CUA	dożywotni	<p>QALY AXI-CEL: 7,08 SoC: 5,71 różnica: 1,37</p> <p>LY AXI-CEL: 9,14 SoC: 7,80 Różnica: 1,34</p> <p>ICUR 87 026 USD/QALY</p>	3% koszty i efekty zdrowotne
Brighton 2022b (Wielka Brytania) [181]	Pacjenci z nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL)	AXI-CEL vs - LISO-CEL - TISA-CEL	<i>Partitioned survival</i> , CUA	dożywotni	<p>Różnica w QALY AXI-CEL vs TISA-CEL: 2,27 AXI-CEL vs LISO-CEL: 1,88</p> <p>ICUR dominacja AXI-CEL vs TISA-CEL AXI-CEL vs LISO-CEL: 1 223 GBP/QALY</p>	3,5% koszty i efekty zdrowotne

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki	Stopa dyskontowa
Smith 2023 (USA) [184]	Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL), II linia	AXI-CEL vs. SoC	<i>Partitioned survival, mixture cure, CUA</i>	dożywotni (50 lat)	Różnica w QALY AXI-CEL vs SoC: 1,63 ICUR AXI-CEL vs SoC: 71 557 USD/QALY	3% koszty i efekty zdrowotne
Pardo Millan 2023 (Hiszpania) [185]	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym chłoniakiem z dużych komórek B (R/R LBCL), II linia	AXI-CEL vs. SoC	<i>Partitioned survival, mixture cure, CUA</i>	dożywotni	QALY AXI-CEL: 7,85 SoC: 6,04 różnica: 1,81 LY AXI-CEL: 10,00 SoC: 8,28 Różnica: 1,72 ICER 49 627 EUR/LY ICUR 47 309 EUR/QALY	3% koszty i efekty zdrowotne
Eklund 2023 (Szwecja) [186]	Dorośli pacjenci z intencją do przeszczepu z wczesnym nawrotowym/opornym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), II linia	AXI-CEL vs. SoC	<i>Partitioned survival, mixture cure, CUA</i>	dożywotni (50 lat)	Różnica w QALY AXI-CEL vs SoC: 1,52 ICUR AXI-CEL vs SoC: 534 704 SEK/QALY	3% koszty i efekty zdrowotne

bd – brak danych, BSC – Best Supportive Care, SoC – Standard Of Care