

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
NIEKWALIFIKUJĄCYCH 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 października 2023 roku

W dniu 26 kwietnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.15.2024.2.MPK 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

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa.....	16
2.4. Perspektywa analizy.....	17
2.5. Horyzont czasowy analizy	17
2.6. Efekty zdrowotne	18
2.7. Koszty.....	19
2.8. [REDAKOWANE].....	20
2.9. Dyskontowanie	20
2.10. Korekta połowy cyklu.....	20
2.11. Analiza wrażliwości.....	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	22
3.1. Charakterystyka populacji	22
3.2. Efektywności – porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN.....	23
3.3. Użyteczności	32
3.4. Zużycie zasobów	34
3.5. Koszty.....	44
4. WYNIKI	100
4.1. Porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN	100
4.2. Porównanie AXI-CEL vs POLA+BR	103
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	105
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	105
5.2. Wyniki.....	106
6. WALIDACJA	110
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	110
6.2. Walidacja konwergencji.....	110
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	110

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	112
8. OGRANICZENIA	114
9. DYSKUSJA	115
10. BIBLIOGRAFIA	118
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	127
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	131
ANEKS A.	134
A.1. Strategie wyszukiwania	134
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	147

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>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</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>)
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 choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
POLA	Polatuzumab
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
TAF	Tafasytamab

Streszczenie

• Cel

Celem analizy ekonomicznej jest 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 nie 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 nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Rozważanym komparatorem dla terapii AXI-CEL w populacji docelowej jest tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF+LEN) oraz polatuzumab wedotyny skojarzony z bendamustyną i rytuksymabem (POLA+BR).

W analizie klinicznej dla porównania AXI-CEL z TAF+LEN ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, a także ze względu na braki w dowodach dla badania L-MIND (badanie kliniczne dla TAF+LEN) i różne okresy obserwacji w badaniach dla rozważanych terapii, niemożliwe było wnioskowanie o równoważności obu leków jak również o przewadze jednego leku nad drugim lub odwrotnie. Ponadto ze względu na brak danych dotyczących efektywności klinicznej schematu POLA + BR w populacji docelowej niniejszej analizy tj. u pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia DLBCL, w analizie klinicznej odstąpiono od porównania AXI CEL z POLA + BR. W związku z powyższym analizę przeprowadzono w postaci analizy konsekwencji kosztów. W analizie uwzględniono uproszczone modelowanie czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. W przypadku porównania AXI-CEL z TAF+LEN wyznaczono wartości QALY oraz CUR (wraz z powiązaną z tym

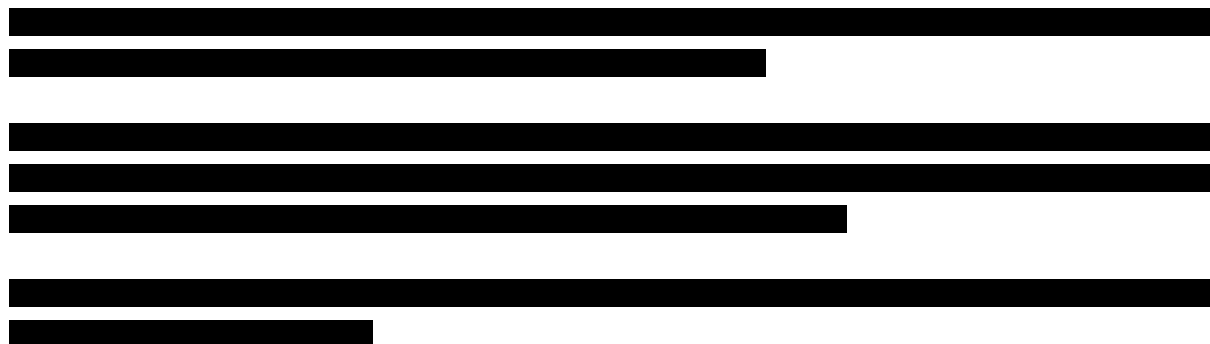
współczynnikiem ceną progową). W przypadku porównania z POLA+BR ze względu na brak dostępnych danych dla tej interwencji ograniczono się do zestawienia wyników zdrowotnych przedstawianych w badaniach klinicznych oraz zestawienia kosztów terapii (i wyznaczenia wynikającej z tego zestawienia ceny progowej).

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 komparatorów, koszty podania leków, koszty ASCT, koszty monitorowania terapii oraz koszty kolejnej linii leczenia 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. Obliczenia obejmują dożywni horyzont czasowy. Wyniki analizy obejmują koszty wyrażone w polskich złotych oraz lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Na ich podstawie wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności dla interwencji i komparatorów oraz cenę progową, przy której wartość CUR dla interwencji jest równa wartości CUR dla komparatora.

- **Wyniki**

AXI-CEL vs TAF+LEN



AXI-CEL vs POLA+BR

Poniżej przedstawiono wyniki kliniczne dla AXI-CEL w populacji docelowej oraz wyniki kliniczne dla POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii (populacja szersza i mniej obciążona niż populacja docelowa):

- AXI-CEL w populacji docelowej:
 - Mediana PFS: 11,8 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 49%,
 - OS w 12 miesiącu: 78%,
 - ORR: 92%.
- POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii:
 - Mediana PFS: 11,5 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 60%,
 - OS w 12 miesiącu: 70%
 - ORR: 74%.

Szczegółowe zestawienie efektywności AXI-CEL i POLA+BR znajduje się w opisie analizy klinicznej [2].

[Redacted text block]

- **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

AXI-CEL to wysoce skuteczna opcja terapeutyczna w bardzo obciążonej i źle rokującej populacji pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem po 1. linii leczenia, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest 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 nie 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 nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

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

KOMPARATORY

- Schemat złożony z tafasytamabu i lenalidomidu (TAF+LEN).
- Schemat złożony z polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu (POLA+BR).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynników CUR i CER dla porównania z TAF+LEN oraz względem kosztów terapii dla porównania z POLA+BR.

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 nierandomizowane II fazy bez grupy kontrolnej o akronimie ALYCANTE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AXI-CEL w populacji docelowej analizy. W wyniku drugiego przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla komparatorów zidentyfikowano :

- dla TAF+LEN jedno badanie nierandomizowane II fazy bez grupy kontrolnej (L-MIND) obejmujące pacjentów leczonych TAF + LEN w ≥ 2 linii DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT, a zatem w populacji szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym; w badaniu zaprezentowano wyniki dla analizowanej w raporcie populacji docelowej;
- dla POLA+BR jedno badanie randomizowane Ib/II fazy (GO29365) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo POLA + BR i BR obejmujące pacjentów w ≥ 2 linii DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT, a zatem w populacji szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym.

W analizie homogeniczności badań ALYCANTE i L-MIND wykazano obszary heterogeniczności w zakresie populacji. Do badania ALYCANTE oprócz pacjentów z chorobą oporną włączano wyłącznie pacjentów z szybkim nawrotem tj. nawrotem występującym w ciągu ≤ 12 miesięcy po zakończeniu leczenia 1. linii. W badaniu L-MIND włączano pacjentów z nawrotem występującym po zastosowaniu ostatniej linii – nie ograniczono czasu występowania tego nawrotu. Niemniej w badaniu L-MIND podano wyniki dla podgrupy 20 pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem po niepowodzeniu 1. Linii, co umożliwiło przeprowadzenie porównania o charakterze jakościowym poprzez zestawienie wyników badań ALYCANTE i L-MIND w zbliżonych populacjach [2].

Tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w grupach pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia dostarczyło przesłanek wskazujących na możliwą przewagę AXI-CEL nad TAF + LEN w zakresie:

- mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, wynoszącej 11,8 mies. [8,4; NR] dla AXI-CEL i 9,1 mies. [3,9; NR] dla TAF+LEN,
- odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, wynoszącego 92% dla AXI-CEL oraz 50% dla TAF+LEN [2].

Wyniki porównania w zakresie OS należy traktować z ostrożnością, gdyż dotyczą porównania bardzo różnych okresów obserwacji. W badaniu dotyczącym AXI-CEL dostępna była mediana okresu obserwacji wynosząca 12 mies., a w badaniu dla schematu TAF + LEN wyniki w zbliżonej populacji tj. pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia były dostępne dla ponad 60-miesięcznej mediany okresu obserwacji. Ze względu na duże różnice w medianach okresów obserwacji niemożliwe było porównanie wyników terapii AXI-CEL i TAF + LEN dotyczących przeżycia całkowitego. Przy rocznej medianie okresu obserwacji u pacjentów otrzymujących AXI-CEL nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, natomiast przy ponad 5-letniej medianie okresu obserwacji przeżycie całkowite pacjentów stosujących TAF + LEN w populacji zbliżonej do populacji z badania ALYCANTE (tj. pacjentów z szybkim nawrotem) wynosiło prawie 35 mies. Ze względu na brak danych w badaniu L-MIND nie było możliwe porównanie odsetków pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym [2].

Przeprowadzone porównanie AXI-CEL z TAF + LEN wskazuje na skuteczność obu analizowanych interwencji. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, a także ze względu na braki w dowodach dla badania L-MIND i różne okresy obserwacji w badaniach niemożliwe było wnioskowanie o równoważności obu leków jak również o przewadze jednego leku nad drugim lub odwrotnie. Dokładne odzwierciedlenie konsekwencji zdrowotnych dla analizowanych interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2]. W celu spełnienia formalnych wymagań co do analiz farmakoekonomicznych, w ramach obliczeń wyznaczono wartości QALY i CUR dla AXI-CEL i TAF+LEN. Ze względu na brak przeprowadzonej analizy porównawczej w analizie uwzględniono takie same krzywe PFS i OS dla AXI-CEL i TAF+LEN, odzwierciedlone wynikami badania ALYCANTE zarówno dla AXI-CEL, jak i dla TAF+LEN. Postępowanie takie wydaje się uzasadnione w świetle przedstawionych wyżej wyników analizy klinicznej.

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała brak danych dotyczących efektywności klinicznej schematu POLA + BR w populacji docelowej niniejszej analizy tj. u pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia DLBCL. W badaniu GO29365 dostępne były jedynie wyniki dla 11 pacjentów leczonych w 2. linii DLBCL niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu, a więc w populacji szerszej niż docelowa. Niemniej różnice w przebiegu choroby wśród pacjentów z 2. linii leczenia znacznie różnią się od przebiegu choroby wśród pacjentów będących po wczesnym nawrocie wcześniejszej linii leczenia, co zostało zobrazowane w wynikach dla obu podgrup z badania L-MIND. Wobec powyższego odstąpiono od porównania AXI CEL z POLA + BR – porównywanie populacji o cięższym

przebiegu i gorszym rokowaniu z badania ALYCANTE z populacją o lepszym rokowaniu i łagodniejszym przebiegu DLBCL nie jest wiarygodne i uzasadnione [2].

Poniżej przedstawiono wyniki kliniczne dla AXI-CEL w populacji docelowej oraz wyniki kliniczne dla POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii (populacja szersza i mniej obciążona niż populacja docelowa):

- AXI-CEL w populacji docelowej:
 - Mediana PFS: 11,8 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 49%,
 - OS w 12 miesiącu: 78%,
 - ORR: 92%.
- POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii:
 - Mediana PFS: 11,5 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 60%,
 - OS w 12 miesiącu: 70%
 - ORR: 74% [2].

Należy podkreślić, że wyniki badania L-MIND wskazują, że efekty zdrowotne uzyskiwane w populacji pacjentów leczonych w 2. linii z szybkim nawrotem choroby są zdecydowanie niższe, niż wyniki uzyskiwane w ogólnej populacji pacjentów leczonych w drugiej linii. W związku z tym należy spodziewać się, że efekty zdrowotne uzyskiwane w populacji docelowej przy zastosowaniu POLA + BR mogą być niższe, niż cytowane. Biorąc pod uwagę brak wyników dla POLA + BR w analizowanej populacji pacjentów, analizę również przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. W tym przypadku odstąpiono od wyznaczenia wielkości QALY i CUR dla POLA + BR, ograniczając się do wyznaczenia kosztów analizowanych interwencji. Konsekwencje kliniczne przedstawiono w postaci wyników badań klinicznych.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. W przypadku porównania z TAF+LEN zbudowano uproszczony model pozwalający na przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach modelu wyznaczono wartość QALY (lata życia skorygowane o jakość, ang. *quality-adjusted life years*) ujmującą informacje 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 współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*).

$$CUR = \frac{\textit{koszt}}{\textit{QALY}}.$$

Im niższa wartość CUR, tym mniej kosztuje uzyskanie jednej jednostki QALY za pomocą danej interwencji.

W przypadku porównania z POLA+BR nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę efektów zdrowotnych w analizowanej populacji pacjentów. W konsekwencji nie przeprowadzono obliczeń dla wartości QALY i CUR - w analizie zestawiono konsekwencje zdrowotne w postaci wyników odnalezionych badań klinicznych, w przypadku POLA + BR dla populacji szerszej niż wskazana we wniosku oraz wyznaczono koszty terapii.

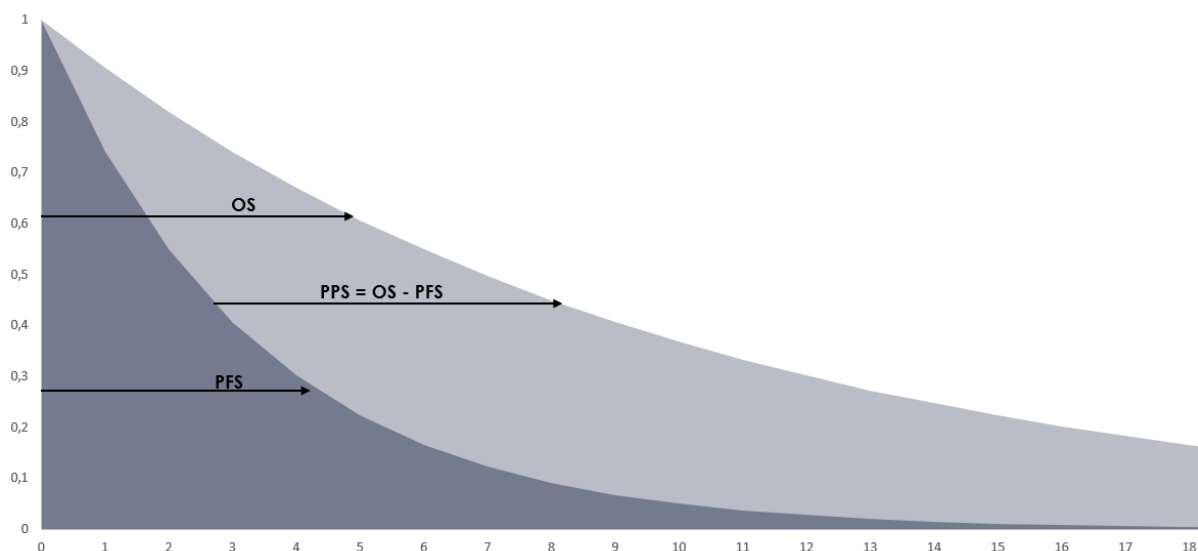
W analizie nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych ze względu na zbliżoną częstość występowania AE stopnia ≥ 3 ogółem w ramieniu AXI-CEL, TAF+LEN oraz POLA+BR [2]. Ponadto ze względu na potencjalny stosunek wielkości kosztów zdarzeń niepożądanych do pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie należy się spodziewać, że ich uwzględnienie w obliczeniach miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy.

2.2. Struktura modelu

PORÓWNANIE AXI-CEL VS TAF+LEN

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o model czasu podzielonego (PartSA, and. *partitioned survival analysis*). W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji choroby (określone przez krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby, PFS), przeżycie po progresji i zgon (określony na podstawie krzywych przeżycia całkowitego, OS). Modelowanie w analizie typu PartSA polega na określeniu w każdym cyklu odsetków pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia na podstawie wartości krzywych przeżycia w poszczególnych punktach czasowych. Odsetek pacjentów przebywających w stanie po progresji wyznaczony jest jako różnica między odsetkiem pacjentów żyjących i odsetkiem pacjentów bez progresji choroby. Na schemacie poniżej (Rysunek 1) przedstawiono strukturę koncepcyjną modelu.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN



W analizie założono, że w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo wypadnięcia pacjenta z krzywej PFS oraz prawdopodobieństwo zgonu jest nie mniejsze niż prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. Ponadto w obliczeniach przyjęto ograniczenie, że wartość krzywej PFS w danym cyklu nie może przewyższać wartości krzywej OS.

W modelu czas trwania leczenia i monitorowania stanu zdrowia pacjentów przed wystąpieniem progresji określono w oparciu o krzywe PFS. W przypadku terapii AXI-CEL oprócz kosztów leku i monitorowania terapii uwzględniono również koszty podania wraz z przygotowaniem obejmującym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej wraz z pobraniem limfocytów T. Koszt kolejnej linii leczenia naliczono jednorazowo w momencie przejścia do stanu po progresji choroby. Odsetek nowoprogresujących pacjentów w każdym cyklu terapii aproksymowano poprzez wyznaczenie różnic

skumulowanych odsetków pacjentów w stanie progresji choroby w danym cyklu i cyklu następnym. Ponadto odsetek ten ograniczono odsetkiem pacjentów przechodzących do kolejnej linii leczenia na podstawie badania L-MIND [3]. Zgodnie z badaniem 31 z 58 pacjentów (53%) przerywających terapię otrzymuje kolejną linię leczenia.

PORÓWNANIE AXI-CEL VS POLA+BR

Dla schematu POLA+BR nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę skuteczności w populacji docelowej analizy. Odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej (GO29365) obejmujące pacjentów leczonych w ≥ 2 linii DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT, a zatem w populacji szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym. Jak wskazano wcześniej, w analizie odstąpiono od modelowania efektów zdrowotnych w celu wyznaczenia QALY i CUR, a analizę ograniczono do zestawienia konsekwencji klinicznych i wyznaczenia kosztów terapii. Do oceny kosztów terapii uwzględniono:

- koszty AXI-CEL (wraz z przygotowaniem do podania AXI-CEL obejmującym koszty chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej wraz z kosztami pobrania limfocytów T),
- koszty jednego kursu leczenia POLA + BR składającego się z 6 cykli terapii, z uwzględnieniem kosztów leków i ich podania,
- koszty kolejnej linii leczenia przy uwzględnieniu upraszczających założeń dotyczących czasu trwania tego leczenia oraz odsetka pacjentów przechodzących do kolejnej linii leczenia (zgodnie z danymi z badania L-MIND [3]).

Ze względu na brak danych dotyczących czasu, w którym u pacjentów po schemacie POLA + BR występuje progresja choroby i przechodzą oni do terapii kolejnej linii, w analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania stanu zdrowia pacjentów przed progresją choroby; analogicznie kosztów tych nie uwzględniono dla terapii kolejnych linii po AXI-CEL. Upraszczająco nie uwzględniono również kosztów monitorowania kolejnych linii leczenia. Z tego samego powodu w analizie tej nie uwzględniono dyskontowania kosztów – brak danych dotyczących czasu wystąpienia kosztów uniemożliwia przeprowadzenie ich dyskontowania. W celu zachowania spójności porównywanych danych, takie samo podejście przyjęto, naliczając koszty w ramieniu AXI-CEL. W konsekwencji uzyskane wyniki kosztowe dla AXI-CEL w porównaniu z POLA + BR będą różne od tych uzyskanych dla porównania z TAF+LEN.

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 nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

2.4. 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 (program lekowy) 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. 3.5), 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.

2.5. Horyzont czasowy analizy

Dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności (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.

W przypadku porównania AXI-CEL vs POLA + BR obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zastosowania interwencji i komparatora oraz kolejnej linii leczenia u pacjentów, u których wystąpi progresja choroby. Ze względu na brak możliwości określenia czasu przejścia do progresji choroby w analizie nie określono formalnej długości horyzontu czasowego. Można założyć, że zastosowany sposób naliczania kosztów jest tożsamy z uwzględnieniem dożywności horyzontu czasowego – analogiczna struktura kosztów zastosowana została w modelu PartSA.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [5], 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 – 5 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 dożywotni. Jednocześnie w związku ze strukturą obliczeniową, dla porównania AXI-CEL vs POLA + BR, założenie to nie wpływa na uzyskiwane w analizie wyniki.

2.6. Efekty zdrowotne

Szczegółowe zestawienie konsekwencji zdrowotnych przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2]. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji z uwzględnieniem punktów końcowych niezbędnych do przeprowadzenia modelowania przebiegu jednostki chorobowej w czasie.

Tabela 1.
Zestawienie wybranych punktów końcowych dotyczących efektywności analizowanych interwencji

Punkt końcowy	Populacja docelowa			Populacja 2L	
	AXI-CEL	TAF+LEN	POLA+BR	TAF+LEN	POLA+BR
Mediana okresu obserwacji [m-ce]	12 [2,1; 17,9]	≥60 m-cy	48,9 m-cy	≥60 m-cy	48,9 m-cy
Mediana PFS [m-ce]	11,8 [8,4; NR]	9,1 [3,9; NR]	bd	23,5 [7,4; NR]	11,5
PFS 12 m-cy	49%	bd	bd	60%	60%
Mediana OS [m-ce]	NR	34,6 [13,8; NR]	bd	NR [24,6; NR]	18,4
OS 12 m-cy	78%	bd	bd	87%	70%

NR- nieosiągnięte (ang. *not reached*)

Tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w grupach pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia dostarczyło przesłanek wskazujących na możliwą przewagę AXI-CEL nad TAF + LEN w populacji pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia w zakresie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (patrz rozdz. 1.2). Dostępne wyniki dla TAF+LEN (jedynie mediany OS i PFS, w tym brak opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera) nie pozwoliły na modelowanie efektów zdrowotnych dla TAF+LEN na podstawie wyników badania L-MIND. Krzywe Kaplana-Meiera dla populacji zawartej we wniosku dostępne były tylko w badaniu ALYCANTE, dla ramienia AXI-CEL. W związku z tym, w analizie, zarówno dla ramienia AXE-

CEL oraz TAF+LEN, uwzględniono dostępne krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego z badania ALYCANTE [6].

Dla POLA + BR nie odnaleziono danych wskazujących na efektywność tego schematu terapeutycznego w analizowanej populacji docelowej. Dostępne są dane dla populacji szerszej od wskazanej we wniosku (populacja pacjentów w drugiej linii leczenia DLBCL). Dla tej samej szerszej populacji pacjentów (2L DLBCL) opublikowano również wyniki badania L-MIND dla TAF+LEN. Porównanie efektywności TAF+LEN w populacji 2L DLBCL i populacji docelowej (2L DLBCL z szybkim nawrotem) wskazuje na zdecydowanie niższą efektywność terapii w populacji pacjentów z szybkim nawrotem względem ogólnej populacji pacjentów w drugiej linii leczenia DLBCL. Najprawdopodobniej taka relacja będzie prawdziwa dla wszystkich schematów stosowanych w leczeniu pacjentów z tych populacji – u pacjentów z szybkim nawrotem spodziewana jest niższa skuteczność leczenia kolejnych linii względem pacjentów ogółem. Z tego względu niewłaściwym byłoby modelowanie efektywności POLA + BR w populacji docelowej analizy na bazie opublikowanych wyników dla szerszej populacji 2L DLBCL. W konsekwencji w analizie odstąpiono od modelowania efektów zdrowotnych dla porównania AXI-CEL vs POLA + BR, ograniczając analizę do zestawienia danych odnalezionych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.

2.7. 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®,
 - w przypadku porównania AXI-CEL vs TAF+LEN uwzględniono również koszt monitorowania terapii; ta kategoria kosztowa nie została uwzględniona w porównaniu AXI-CEL vs POLA+BR ze względu na brak możliwości określenia czasu monitorowania terapii (czasu przeżycia bez progresji choroby);
- koszty komparatorów:
 - koszty leków,
 - koszty podania,
 - koszty monitorowania terapii (jedynie w przypadku porównania AXI-CEL vs TAF+LEN);
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty monitorowania leczenia kolejnych linii (w przypadku porównania AXI-CEL vs TAF+LEN),
- koszty opieki terminalnej (w przypadku porównania AXI-CEL vs POLA+BR koszt nieuwzględniony analogicznie jak dla monitorowania terapii).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.9. Dyskontowanie

W przypadku porównania AXI-CEL vs TAF+LEN 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 [4, 5].

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

W przypadku porównania AXI-CEL vs POLA+BR nie uwzględniono dyskontowania kosztów ze względu na brak możliwości określenia czasu występowania poszczególnych kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej. Postępowanie takie jest spójne z przyjętą metodyką naliczania kosztów w tym porównaniu.

2.10. 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 dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie długi, wobec czego w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Dla porównania AXI-CEL vs POLA+BR całkowite koszty terapii drugiej linii leczenia DLBCL oraz średnie koszty terapii kolejnych linii. Model naliczania kosztów nie obejmował podziału na cykle modelu.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. W ramach obliczeń nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości z następujących powodów:

- Dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN podstawowym założeniem analizy jest modelowanie efektów uzyskiwanych dla TAF+LEN na podstawie wyników badania ALYCANTE przeprowadzonego dla AXI-CEL ze względu na brak dostępności danych dla TAF+LEN pozwalających na przeprowadzenie modelowania. W konsekwencji również w analizie probabilistycznej w każdej symulacji uzyskiwano by jednakową zmienność parametrów klinicznych dla AXI-CEL i TAF+LEN. W przypadku danych kosztowych brak jest danych o rozrzucie wartości kosztów; przyjęcie arbitralnych danych w zakresie miar rozrzutu kosztów prowadziłyby do nieinformacyjnych wyników analizy probabilistycznej.
- Dla porównania AXI-CEL vs POLA+BR nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych. Ograniczenia analizy probabilistycznej dla porównania AXI-CEL vs POLA+BR są tożsame z ograniczeniami opisanymi dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- w analizie ekonomicznej dla pacjentów niekwalifikujących się do ASCT:
 - stóp dyskontowych (dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN),
 - horyzontu czasowego analizy (dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN),
 - wyboru źródła krzywej określającej przeżycie wolne od progresji u pacjentów w ramieniu AXI-CEL i TAF + LEN (dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN),
 - wyboru źródła krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu AXI-CEL i TAF + LEN (dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN),
 - odsetka pacjentów w ramieniu AXI-CEL, u których naliczany jest koszt AXI-CEL, leukaferazy, chemioterapii limfodeplecyjnej i pomostowej,
 - rozpowszechnienia terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia,
 - odsetek pacjentów stosujących kolejne linie leczenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową analizy:

- masa ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki TAF oraz POLA,
- powierzchnia ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki substancji stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej oraz pomostowej,
- mediana wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry uwzględnione w analizie w celu ograniczenia krzywych PFS przez śmiertelność populacji ogólnej.

W analizie do określenia charakterystyki pacjentów posłużono się danymi z badania ALYCANTE [6], opisującego najszerzej populację i uzyskiwane w niej efekty terapii pacjentów. W przypadku braku danych w tym badaniu dany parametr określono w oparciu o dane z badania ZUMA-7 zaczerpnięte z w równoległe przeprowadzonego raportu HTA dotyczącego oceny AXI-CEL w populacji drugoliniowych pacjentów z DLBCL spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzenia ASCT [7]. W badaniu ZUMA-7 oceniono efektywność AXI-CEL w populacji pacjentów z DLBCL, który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest na nią oporny, spełniających kryteria kwalifikacji do ASCT. W analizie nie wykorzystano danych z badania L-MIND oraz GO29365, ponieważ charakterystyka pacjentów z tych badań nie odpowiadała populacji określonej w niniejsze analizie.

Poniżej przedstawiono finalne dane uwzględnione w analizie.

Tabela 2.
Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Mediana wieku [lata]	70	Badanie ALYCANTE [6]
Odsetek kobiet	24,2%	
Masa ciała [kg]	■	Badanie ZUMA-7 [7]
Powierzchnia ciała [m ²]	■	

3.2. Efektywności – porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN

3.2.1. Wprowadzenie

Krzywe Kaplana-Meiera dla populacji zawartej we wniosku dostępne były tylko w badaniu ALYCANTE, dla ramienia AXI-CEL. W związku z tym, w analizie, zarówno dla ramienia AXE-CEL oraz TAF+LEN, uwzględniono dostępne krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego z badania ALYCANTE [6]. Dodatkowo oprócz badania ALYCANTE dostępne było badanie L-MIND dla populacji 2. liniowej z szybkim nawrotem, w ramach którego raportowane były tylko mediany PFS i OS dla ramienia TAF+LEN (krzywe Kaplana-Meiera dostępne były tylko dla populacji ogólnej) [8, 9].

W celu uogólnienia wyników pochodzących z badań przeprowadzono dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych za pomocą programu *R-project*. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-logistycznym, log-normalnym, gamma oraz uogólnionym gamma. Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC), ocenę wizualną oraz ocenę klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera.

Ze względu na brak opublikowanych danych dotyczących krzywych czasu trwania leczenia TAF+LEN, czas trwania terapii utożsamiono z przeżyciem wolnym od progresji.

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

3.2.2.1. AXI-CEL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji z badania ALYCANTE (Tabela 3).

Tabela 3.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji (PFS) – badanie ALYCANTE

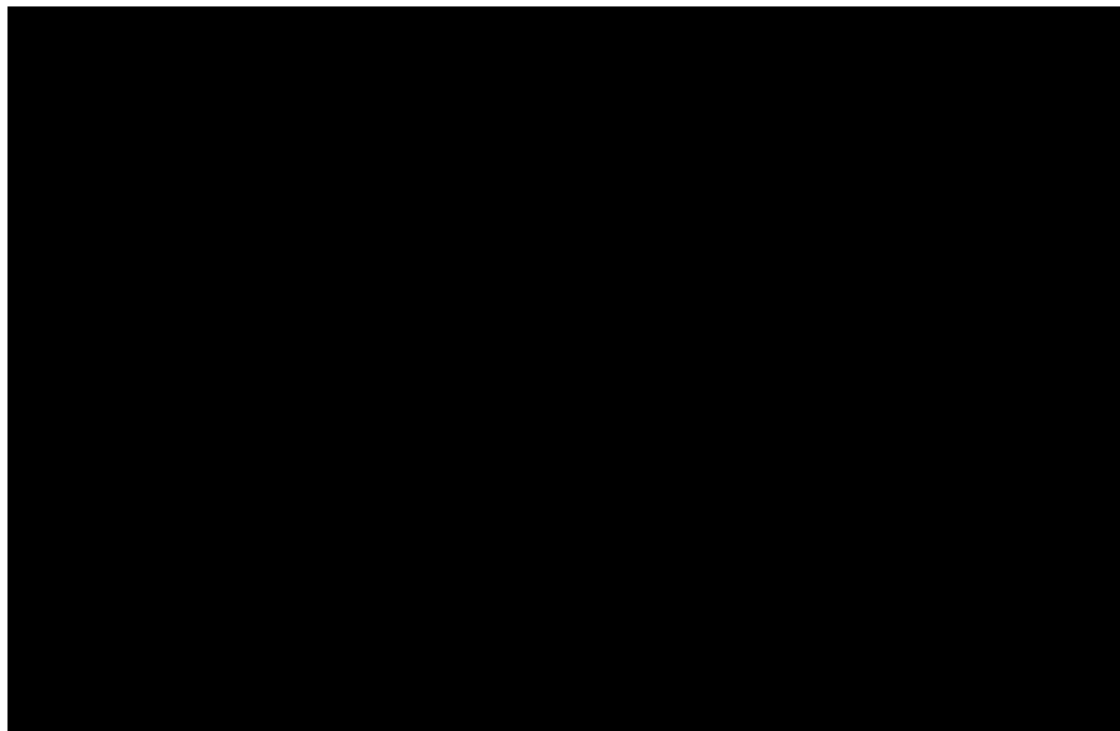
Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	210,8	212,9
Weibulla	212,6	216,8
Gompertza	212,6	216,9
Log-logistyczny	211,4	215,6
Log-normalny	209,4	213,6
Gamma	212,4	216,7

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	208,9	215,3

AIC – kryterium informacyjne Akaike, BIC – Bayesowskie kryterium Schwarza

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne (Wykres 1).

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) – badanie ALYCANTE - ekstrapolacja



Najmniejsze wartości AIC charakteryzuje rozkład uogólniony gamma, natomiast najmniejsze wartości BIC charakteryzuje rozkład wykładniczy. Rozkłady te wykazują się jednak małą wiarygodnością kliniczną. W szczególności krzywa uogólniona gamma wydaje się być zbyt optymistycznym podejściem, ponieważ jest zawyżona w porównaniu do pozostałych krzywych. Najbardziej wiarygodny klinicznie wydaje się rozkład log-normalny, który na powyższym wykresie znajduje się między rozkładem uogólnionym gamma a wykładniczym oraz ma drugie w kolejności najmniejsze wartości AIC i BIC wśród rozpatrywanych rozkładów.

3.2.2.2. TAF + LEN

Ze względu na brak odpowiednich krzywych PFS z badania L-MIND, w analizie podstawowej dla ramienia TAF + LEN uwzględniono krzywą PFS taką jak dla AXI-CEL, tj. krzywą parametryczną log-normalną dopasowaną do danych z badania ALYCANTE (rozdz. 3.2.2.1).

W badaniu L-MIND krzywa PFS dla ramienia TAF + LEN dostępna była tylko dla populacji ogólnej pacjentów w 2. linii leczenia. Dla populacji pacjentów z szybkim nawrotem (<12 miesięcy) dostępna była jedynie mediana PFS wynosząca 9,1 miesiący [8].

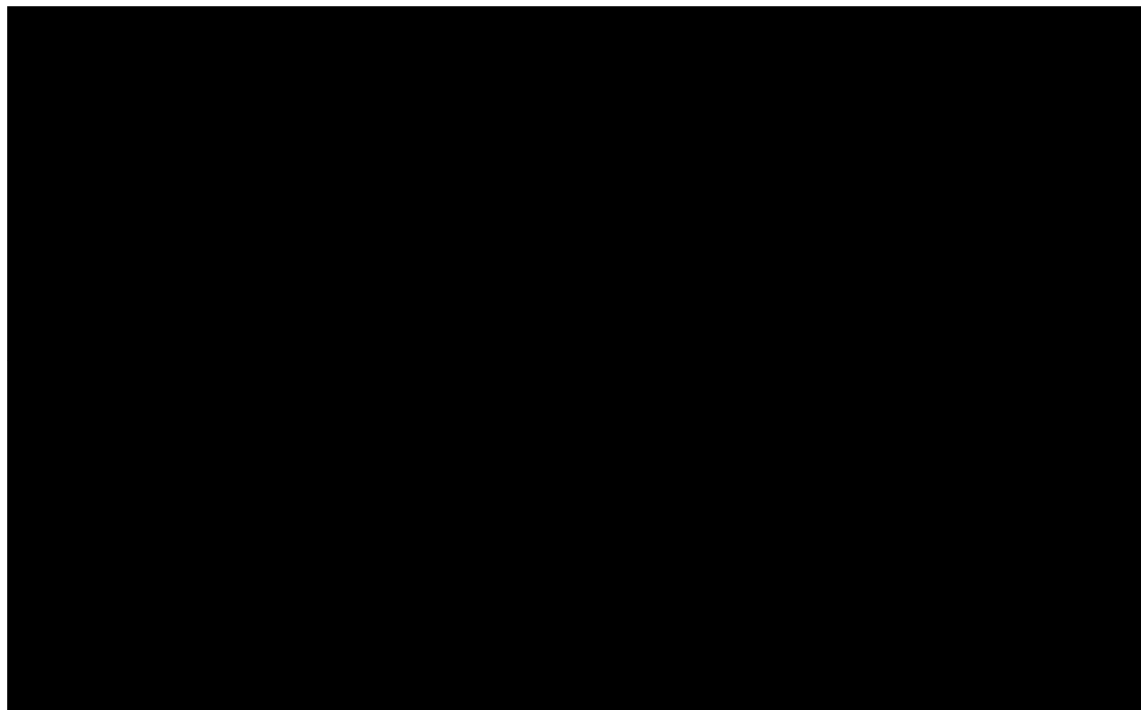
Ze względu na dostępność mediany PFS dla TAF + LEN w populacji pacjentów z szybkim nawrotem, w analizie rozważano wyznaczenie krzywej PFS dla ramienia TAF + LEN jako:

- krzywej wykładniczej, której parametryzacja będzie dobrana tak, aby osiągnąć medianę z badania L-MIND,
- krzywej log-normalnej opartej na danych z badania ALYCANTE (por. rozdz. 3.2.2.1), ale skorygowanej tak, aby mediana tej krzywej była równa medianie z badania L-MIND (9,1 msc).

Po ocenie wizualnej dopasowanych do mediany PFS krzywych, ostatecznie do analizy wrażliwości (scenariusz E_PFS) wybrano krzywą log-normalną, której przebieg najlepiej odzwierciedlał przebieg choroby. Krzywa wykładnicza przebiega znacznie niżej niż pozostałe krzywe, dlatego odstąpiono od jej uwzględniania w ramach analizy wrażliwości.

Wykres 2.

Krzywa PFS z badania ALYCANTE dopasowana do mediany PFS z badania L-MIND



3.2.2.3. PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej podsumowano wybór krzywych OS dla AXI-CEL i TAF + LEN w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Tabela 4.
Krzywe OS dla AXI-CEL i TAF + LEN przyjęte w analizie

Scenariusz	AXI-CEL	TAF + LEN
Analiza podstawowa	Rozkład log-normalny dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia AXI-CEL z badania ALYCANTE	
Scenariusz E_PFS	Rozkład log-normalny dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia AXI-CEL z badania ALYCANTE	Rozkład log-normalny na podstawie badania ALYCANTE dopasowany do mediany PFS z badania L-MIND

3.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

3.2.3.1. AXI-CEL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania ALYCANTE (Tabela 5).

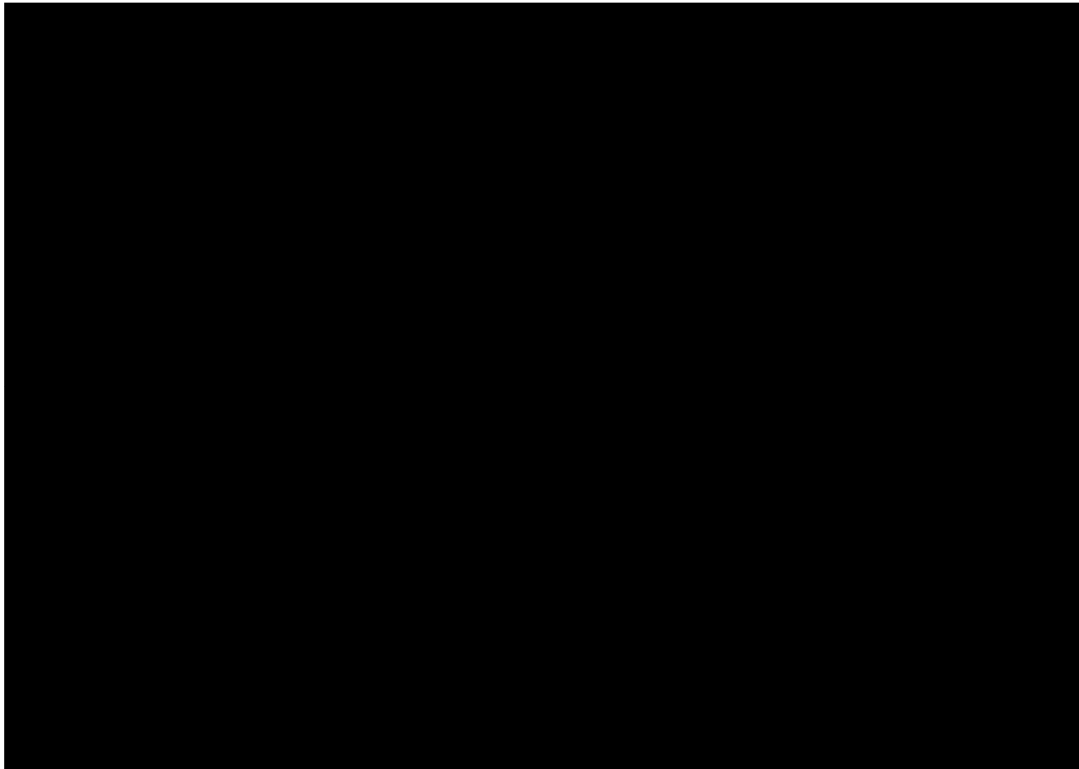
Tabela 5.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego (OS) – badanie ALYCANTE

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	120,4	122,5
Weibulla	121,9	126,2
Gompertza	122,4	126,6
Log-logistyczny	121,5	125,8
Log-normalny	120,4	124,7
Gamma	121,8	126,0
Uogólniony gamma	115,9	122,3

AIC – kryterium informacyjne Akaike, BIC – Bayesowskie kryterium Schwarza

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne (Wykres 1).

Wykres 3.
Przeżycie całkowite (OS) - badanie ALYCANTE - ekstrapolacja



Biorąc pod uwagę kryteria AIC oraz BIC, najlepszym dopasowaniem, tj. najniższymi wartościami, charakteryzuje się rozkład uogólniony gamma. Ocena wizualna krzywej nie pozwala na jej uwzględnienie w ramach analizy podstawowej. W pierwszych latach krzywa przyjmuje wartość 100%, ponadto krzywa jest znacząco zawyżona oraz wątpliwość budzi nagły spadek krzywej w 64. msc, który spowodowany jest metodologią obliczeń charakterystyczną dla rozkładu gamma.

Zgodnie z powyższym rozkład wykładniczy, dla którego wartości AIC i BIC przyjęły drugą najniższą wartość, uwzględniono w ramach analizy podstawowej. Rozkład log-normalny przyjęto w ramach scenariusza E_OS analizy wrażliwości.

3.2.3.2. TAF + LEN

Ze względu na brak odpowiednich krzywych OS z badania L-MIND, w analizie podstawowej dla ramienia TAF + LEN uwzględniono krzywą OS taką jak dla AXI-CEL, tj. krzywą parametryczną wykładniczą dopasowaną do danych z badania ALYCANTE (rozdz. 3.2.3.1).

W badaniu L-MIND krzywa OS dla ramienia TAF + LEN dostępna była tylko dla populacji ogólnej pacjentów w 2. linii leczenia. Dla populacji pacjentów z szybkim nawrotem (<12 miesięcy) dostępna była jedynie mediana OS wynosząca 34,6 miesięcy [8]. Biorąc pod uwagę wartość mediany dla OS ze wspomnianego badania oraz median dla rozkładów wykładniczego oraz log-normalnego dopasowanych do danych dla AXI-CEL z badania ALYCANTE, tj. odpowiednio 35,15 msc oraz 37,15

msc (por. rozdz. 3.2.3.1), odstąpiono od próby dostosowania krzywej OS określonej na podstawie badania ALYCANTE do mediany z badania L-MIND.

3.2.3.3. PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej podsumowano wybór krzywych OS dla AXI-CEL i TAF + LEN w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Tabela 6.
Krzywe OS dla AXI-CEL i TAF + LEN przyjęte w analizie

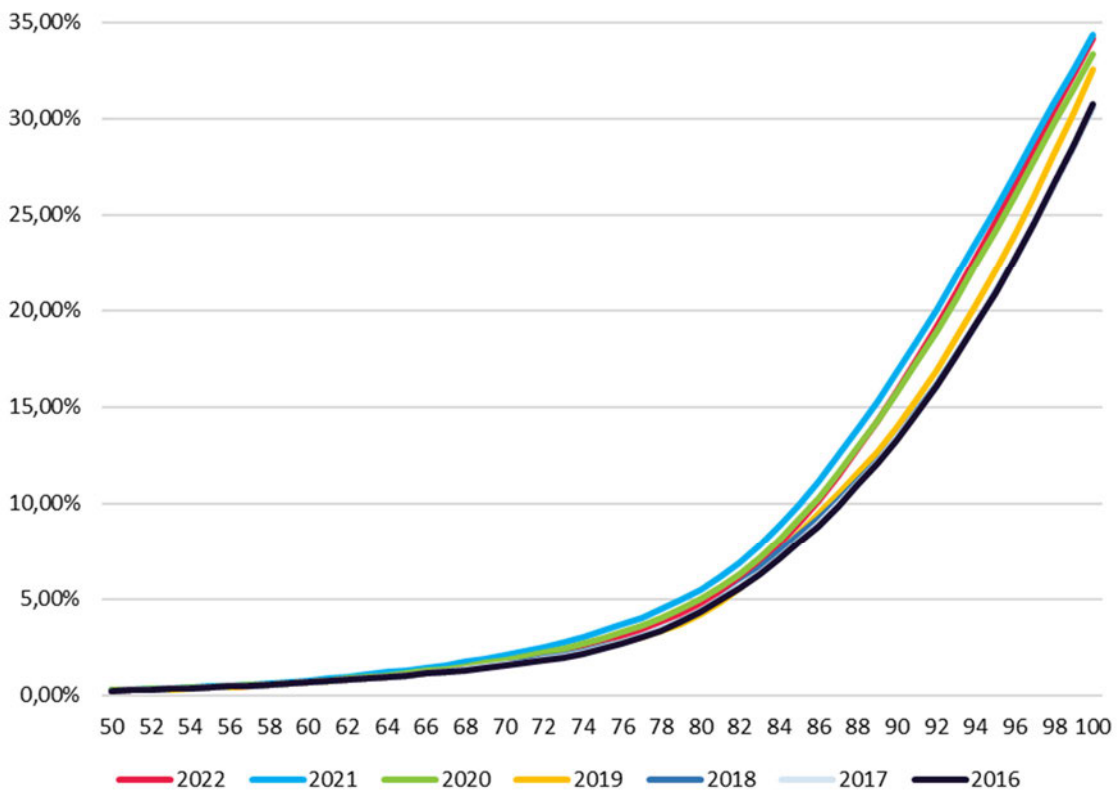
Scenariusz	AXI-CEL	TAF + LEN
Analiza podstawowa	Rozkład wykładniczy dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia AXI-CEL z badania ALYCANTE	
Scenariusz E_OS	Rozkład log-normalny dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia AXI-CEL z badania ALYCANTE	

3.2.4. Śmiertelność w populacji ogólnej

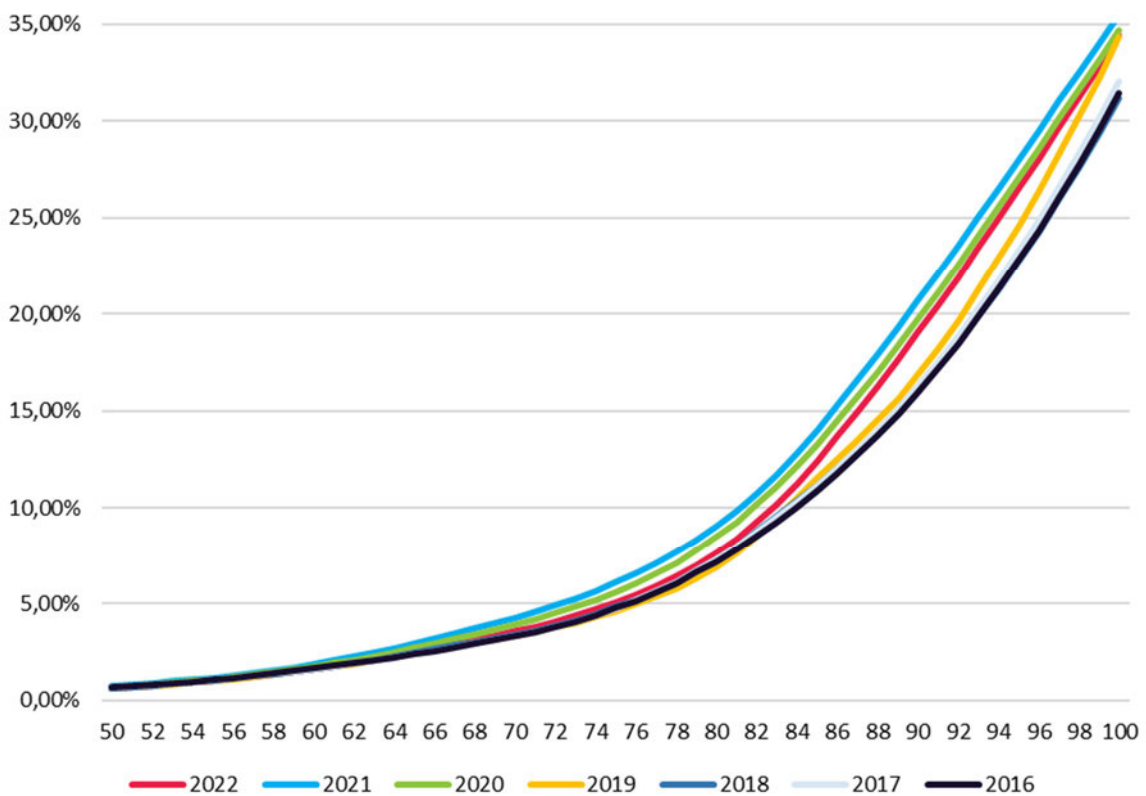
Biorąc pod uwagę wiek pacjentów populacji docelowej oraz przyjęty horyzont czasowy analizy (por. rozdz. 3.1, 2.5) w analizie przeprowadzono dostosowanie parametrycznych krzywych PFS i OS wyznaczonych w rozdz. 3.2.2 i 3.2.3. W tym celu założono, że w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo wypadnięcia pacjenta z krzywej PFS oraz prawdopodobieństwo zgonu jest nie mniejsze niż prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z najnowszych danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [10].

Analiza danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2021 dla populacji w wieku 50-100 lat [10] (mediana wieku pacjentów w analizie to 70 lat – por. rozdz. 3.1) wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast w latach 2020-2021 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej), co najprawdopodobniej jest wynikiem sytuacji związanej z pandemią COVID-19 oraz wzrostu zgonów spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Dane z 2022 roku już coraz bardziej upodabniają się do sytuacji sprzed pandemii, dlatego ich wybór w analizie wydaje się być uzasadniony.

Wykres 4.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS



Wykres 5.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS



W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu przyjęte w analizie, tj. dane GUS dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [10] (Tabela 7).

Tabela 7.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2022) – dane przyjęte w analizie podstawowej

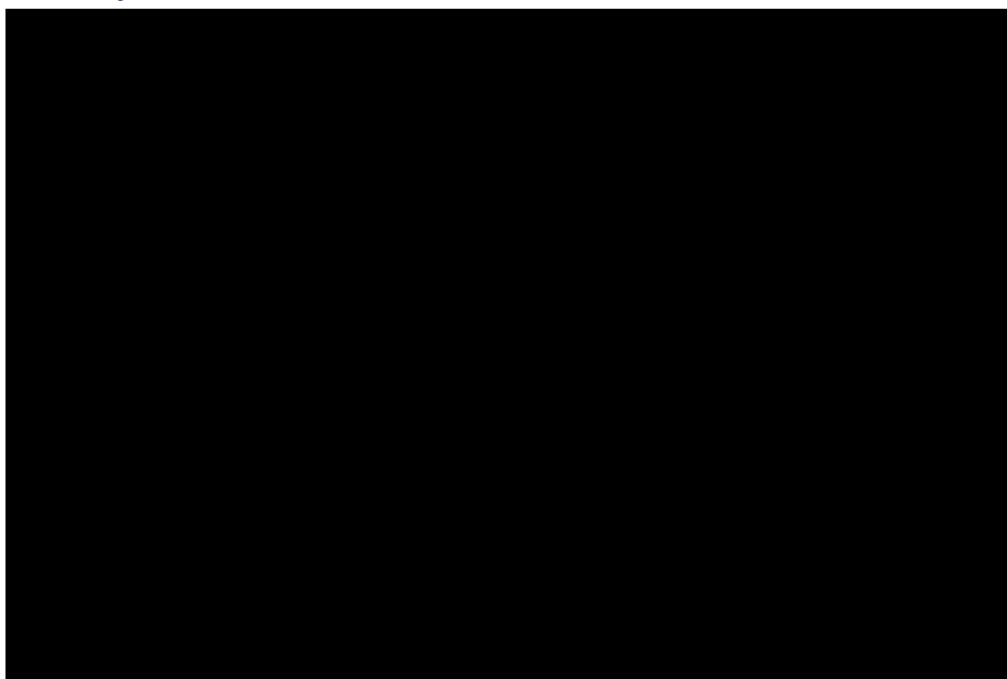
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,41%	0,33%	50	0,65%	0,24%
1	0,03%	0,03%	51	0,71%	0,26%
2	0,02%	0,02%	52	0,78%	0,29%
3	0,02%	0,02%	53	0,86%	0,32%
4	0,02%	0,01%	54	0,94%	0,36%
5	0,01%	0,01%	55	1,03%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,13%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,48%
8	0,01%	0,01%	58	1,34%	0,53%
9	0,01%	0,01%	59	1,47%	0,59%
10	0,01%	0,01%	60	1,60%	0,65%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,73%
12	0,01%	0,01%	62	1,92%	0,81%
13	0,02%	0,02%	63	2,10%	0,89%
14	0,02%	0,02%	64	2,29%	0,98%
15	0,03%	0,02%	65	2,50%	1,08%
16	0,03%	0,02%	66	2,71%	1,18%
17	0,04%	0,03%	67	2,92%	1,29%
18	0,05%	0,03%	68	3,14%	1,41%
19	0,06%	0,03%	69	3,36%	1,54%
20	0,07%	0,03%	70	3,59%	1,69%
21	0,08%	0,03%	71	3,84%	1,86%
22	0,09%	0,03%	72	4,10%	2,05%
23	0,09%	0,03%	73	4,39%	2,27%
24	0,10%	0,03%	74	4,72%	2,50%
25	0,10%	0,03%	75	5,08%	2,77%
26	0,11%	0,03%	76	5,48%	3,07%
27	0,11%	0,03%	77	5,93%	3,40%
28	0,12%	0,04%	78	6,44%	3,79%
29	0,13%	0,04%	79	7,01%	4,23%
30	0,14%	0,04%	80	7,66%	4,75%
31	0,15%	0,04%	81	8,40%	5,36%
32	0,16%	0,05%	82	9,24%	6,07%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
33	0,17%	0,05%	83	10,20%	6,91%
34	0,19%	0,06%	84	11,26%	7,87%
35	0,20%	0,06%	85	12,42%	8,95%
36	0,21%	0,07%	86	13,65%	10,15%
37	0,23%	0,07%	87	14,95%	11,45%
38	0,24%	0,08%	88	16,27%	12,83%
39	0,25%	0,08%	89	17,63%	14,29%
40	0,27%	0,09%	90	19,03%	15,83%
41	0,29%	0,10%	91	20,45%	17,44%
42	0,31%	0,11%	92	21,91%	19,13%
43	0,34%	0,12%	93	23,42%	20,89%
44	0,37%	0,13%	94	24,95%	22,72%
45	0,40%	0,14%	95	26,52%	24,60%
46	0,44%	0,16%	96	28,10%	26,51%
47	0,49%	0,18%	97	29,69%	28,43%
48	0,54%	0,19%	98	31,28%	30,36%
49	0,59%	0,21%	99	32,86%	32,26%
			100	34,42%	34,13%

3.2.5. Podsumowanie

Na poniższych wykresach przedstawiono ostateczne krzywe PFS i OS dla AXI-CEL i TAF + LEN uwzględnione w analizie na podstawie wybranych krzywych parametrycznych skorygowanych o dane śmiertelności ogólnej. W obliczeniach dodatkowo przyjęto ograniczenie, że wartość krzywej PFS w danym cyklu nie może przewyższać wartości krzywej OS.

Wykres 6.
Finalne krzywe PFS i OS dla AXI-CEL / TAF+LEN



3.3. Użyteczności

W analizie skorzystano z systematycznego przeglądu użyteczności stanów zdrowia pacjentów w 2 linii DLBCL dostarczonego przez Zamawiającego [11]. Szczegółowy opis przeglądu przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, w których ocenione zostały użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu (przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie po progresji choroby); w szczególności nie odnaleziono danych pozwalających sparametryzować model dotyczących populacji drugoliniowych pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT. Również w badaniu ALYCANTE nie odnaleziono danych opisujących niezbędne wartości.

W analizie przyjęto dane uwzględnione w równoległe przeprowadzonym raporcie HTA dotyczącym oceny AXI-CEL w populacji drugoliniowych pacjentów z DLBCL spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzenia ASCT [7]. Szczegółowy opis danych (wraz ze źródłami) przedstawiono tamże. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w obliczeniach przytoczonej analizy.

Tabela 8.
Wartości użyteczności przyjęte w 2L DLBCL ASCT

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
Analiza podstawowa		
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 [12, 13]
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia ST	██████████	

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
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 [12, 13]
Przeżycie wolne od zdarzenia (powyżej 5 lat)	Użyteczności dla populacji ogólnej	Golicki 2021 [14]
Po wystąpieniu zdarzenia	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-1 zebrane od pacjentów, którzy są przed progresją, polskie normy użyteczności [12, 15]
Analiza wrażliwości 1		
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 [12, 13]
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 [12, 13]
Przeżycie wolne od zdarzenia (powyżej 5 lat)	Użyteczności dla populacji ogólnej	Golicki 2021 [14]
Po wystąpieniu zdarzenia	██████████	Dane EQ-5D-5L z badania ZUMA-1 zebrane od pacjentów, którzy są przed progresją, polskie normy użyteczności [12, 15]
Analiza wrażliwości 2		
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia AXI-CEL	0,740 (0,03)	Roth 2018 [16] – na podstawie danych z badania ZUMA-1 (Lin 2018 [17])
Przeżycie wolne od zdarzenia – w trakcie leczenia ST	0,673 (0,04)	Roth 2018 [16] – na podstawie modelu naturalnej historii choroby z publikacji Huntington 2015 [18]
Przeżycie wolne od zdarzenia – po zakończeniu leczenia (do 5 lat)	0,823 (0,04)	Roth 2018 [16] – przyjęta użyteczność populacji ogólnej USA w wieku 60-69 lat (Sullivan 2006 [19])
Przeżycie wolne od zdarzenia (powyżej 5 lat)	Użyteczności dla populacji ogólnej	Golicki 2021 [14]
Po wystąpieniu zdarzenia	0,71 (0,04)	NICE TA567 [20] – na podstawie badania JULIET dla tisagenlecleucelu

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)
ST – terapia standardowa

W niniejszej analizie wyróżnione stany zdrowia to przeżycie wolne od progresji i przeżycie po progresji choroby, bez rozróżnienia na rodzaj stosowanej terapii. W związku z tym w obliczeniach przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia przed progresją będzie równa użyteczności „przeżycia wolnego od zdarzenia – po zakończeniu leczenia (do 5 lat)”, zaś użyteczność stanu zdrowia po progresji choroby będzie odzwierciedlone przez użyteczność stanu po wystąpieniu zdarzenia. Poniżej przedstawiono finalne wartości uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 9.
Wartości użyteczności przyjęte w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz U)
Przed progresją	■	0,823
Po progresji	■	0,71

Należy podkreślić, że wartość użyteczności stanu zdrowia, ze względu na przyjęte założenia w zakresie PFS i OS, ma w analizie wpływ na wyniki CUA, natomiast nie ma przełożenia na wyniki w zakresie cen progowych – niezależnie od przyjętych wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskane zostaną takie same ceny progowe.

3.4. Zużycie zasobów

3.4.1. Zużycie zasobów związane z podaniem AXI-CEL

Efektywności AXI-CEL z badania ALYCANTE dotyczą pacjentów, którzy otrzymali wlew AXI-CEL [6], dlatego w analizie przyjęto, że podanie AXI-CEL zostaje wykonane u 100% pacjentów w modelu.

Poniżej zestawiono odsetki komponentów wchodzących w skład terapii AXI-CEL. Do analizy podstawowej zastosowano dostępne odsetki z badania ALYCANTE. W ramach analizy wrażliwości przyjęto odpowiednie odsetki z badania ZUMA-7 na podstawie danych uwzględnionych w raporcie HTA dotyczącym oceny AXI-CEL w populacji drugoliniowych pacjentów z DLBCL spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzenia ASCT [7]. W niniejszej analizie odsetki z badania ZUMA-7 przeskalowano tak, aby otrzymać 100% pacjentów leczonych AXI-CEL (dane z badania ZUMA-7 dotyczą pacjentów od momentu randomizacji, a ■ pacjentów otrzymało wlew AXI-CEL).

Tabela 10.
Odsetek pacjentów w ramieniu AXI-CEL, u których naliczany jest koszt

Składnik terapii	Analiza podstawowa (na podstawie badania ALYCANTE)	Scenariusz KS_AXI (na podstawie badania ZUMA-7)
Kwalifikacja do programu lekowego	111% ^a	■
Leukaferesa	111% (69/62)	■
Chemioterapia limfodeplecyjna	100% ^b	■
Chemioterapia pomostowa, w tym:	84% (52/62)	■
R-GEMOX	98,1% (51/52)	■
Deksametazon	17,3% (9/52)	■
Podanie AXI-CEL	100% (62/62)	■

- a) ze względu na brak danych przyjęto taki sam odsetek jak dla leukaferesy
b) ze względu na brak danych przyjęto taki sam odsetek jak dla podania AXI-CEL
c) w badaniu ZUMA-7 94% pacjentów w ramieniu AXI-CEL otrzymało finalnie lek R-GEMOX – rytuksymab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną

3.4.2. Dawkowanie AXI-CEL

Dawkowanie AXI-CEL przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [21].

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 11) przedstawiono podsumowanie dawkowania AXI-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków stosowanych w ramach premedykacji.

Tabela 11.
Dawkowanie AXI-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków w ramach premedykacji

Schemat	Lek	Dawka	Czas podania
Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)	cyklofosamid	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

3.4.3. Dawkowanie TAF+LEN

Dawkowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. [22] oraz charakterystyką produktu leczniczego [23].

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).

W tabeli poniżej (Tabela 12) przedstawiono podsumowanie dawkowania TAF + LEN.

Tabela 12.
Dawkowanie TAF + LEN

Schemat	Lek	Dawka	Czas podania
TAF+LEN	Tafasytamab	12 mg/kg m.c., dożylnie	Cykl 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22. cyklu; Cykl 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu; Cykl 4. do momentu wystąpienia progresji choroby – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.
	Lenalidomid	25 mg, doustnie	Cykl 1. do 12. - w dniach 1-21 każdego cyklu.

3.4.4. Dawkowanie POLA+BR

Dawkowanie polatuzumabu wedotyny (POLA) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. [22]

Zgodnie z zapisami programu lekowego polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Długość leczenia wynosi 6 cykli i taka też została przyjęta na potrzeby niniejszego modelu.

Zalecane jest, aby stosować POLA w dawce nieprzekraczającej 240 mg/cykl.

Zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, natomiast rytuksymabu 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

Powierzchnię ciała oraz masę ciała przyjęto zgodnie z badaniem ZUMA-7 (Tabela 2).

W tabeli poniżej (Tabela 13) przedstawiono podsumowanie dawkowania POLA + BR.

Tabela 13.
Dawkowanie POLA + BR

Schemat	Lek	Dawka	Czas podania
POLA + BR	Polatuzumab	1,8 mg/kg mc. dożylnie	Co 21 dni przez 6 cykli
	Bendamustyna	90 mg/m ² pc./dobę	1. i 2. dzień każdego cyklu, przez 6 cykli
	Rytuksymab	375 mg/m ² pc.	1. dzień każdego cyklu, przez 6 cykli

3.4.5. Rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia

Dane dotyczące terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono w oparciu o

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 AXI-CEL, TAF + LEN oraz POLA + BR uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 17).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 19).

Tabela 19.
Rozkład schematów chemoimmunoterapii – [REDACTED]

Schemat	Udział pacjentów otrzymujących podany schemat	Źródło
R-DHAP	[REDACTED]	
R-ESHAP	[REDACTED]	[REDACTED]
R-ICE	[REDACTED]	
R-GDP	[REDACTED]	
Suma	[REDACTED]	1

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

3.4.6. Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia

W modelu dla porównania AXI-CEL z TAF + LEN przyjęto, że koszty kolejnych linii leczenia naliczone będą jednorazowo w momencie przejścia do stanu po progresji choroby. Odsetek nowoprogresujących pacjentów w każdym cyklu terapii aproksymowano poprzez wyznaczenie różnic skumulowanych odsetków pacjentów w stanie progresji choroby w danym cyklu i cyklu następnym. Ponadto odsetek ten ograniczono odsetkiem pacjentów przechodzących do kolejnej linii leczenia na podstawie badania L-MIND [3]. Zgodnie z badaniem 31 z 58 pacjentów (53%) przerywających terapię otrzymuje kolejną linię leczenia. Ponadto opracowano dwa scenariusze analizy wrażliwości w ramach, których odsetek pacjentów nowoprogresujących przyjął wartość +/- 10% wartości wyjściowej.

W przypadku porównania AXI-CEL z POLA + BR ze względu na brak uwzględnienia krzywych przeżycia w modelu, koszty kolejnych linii leczenia naliczane będą dla odsetka pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia z badania L-MIND (53%).

Tabela 20.
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia

Scenariusz analizy	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	53%	L-MIND [3]
Scenariusz SuBPer1	48%	Odsetek z badania L-MIND pomniejszony o 10%
Scenariusz SuBPer2	59%	Odsetek z badania L-MIND powiększony o 10%

3.4.7. Dawkowanie kolejnej linii

3.4.7.1. CHEMOIMMUNOTERAPIA

Dawkowanie schematów R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE oraz R-GDP określono zgodnie z założeniami równoległe przeprowadzonego raportu HTA dotyczącego oceny AXI-CEL w populacji drugoliniowych pacjentów z DLBCL spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzenia ASCT [7] na podstawie protokołu badania ZUMA-7 [25]. Uwzględniono stosowanie substancji mesna razem z ifosfamidem w schemacie R-ICE. Dawkowanie mesny określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [26]. 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 (Tabela 21).

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu przyjęto, że dawka karboplatyny w schemacie R-ICE wynosi AUC 5. Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Cabroplatin Accord [27], dawka w miligramach dla karboplatyny wyraża się za pomocą następującego wzoru:

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

Na podstawie powyższego wzoru oraz przyjmując wartość GFR równą 70, wyznaczono wielkość pojedynczej dawki karboplatyny na 475 mg [7].

Tabela 21.
Dawkowanie chemoimmunoterapii – 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

W analizie zgodnie z założeniami raportu HTA dla populacji ASCT [7] przyjęto, że długość stosowania chemoimmunoterapii w kolejnej linii wynosi 3 cykle 21-dniowe.

3.4.7.2. AXI-CEL

Dawkowanie AXI-CEL stosowanego w kolejnych liniach leczenia przyjęto zgodnie z dawkowaniem opisanym w rozdz. 3.4.2.

3.4.7.3. TISAGENLEUCLEL

Dawkowanie TISA-CEL przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. [22] oraz z charakterystyką produktu leczniczego [28].

Produkt leczniczy Kymriah® musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym. Terapię należy rozpocząć 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 22) przedstawiono podsumowanie dawkowania TISA-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków stosowanych w ramach premedykacji.

Tabela 22.
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		
Kymriah®	TISA-CEL	0,6 - 6×10^8 komórek/kg m.c., dożylnie	2-14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej

3.4.7.4. POLA + BR

Dawkowanie POLA + BR stosowanego w kolejnych liniach leczenia przyjęto zgodnie z dawkowaniem opisanym w rozdz. 3.4.4 (Tabela 23).

Tabela 23.
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

3.4.7.5. TAF+LEN

Dawkowanie TAF + LE N stosowanego w kolejnych liniach leczenia przyjęto zgodnie z dawkowaniem opisanym w rozdz. 3.4.3 (Tabela 24).

Tabela 24.
Dawkowanie TAF + LEN

Schemat	Lek	Dawka	Czas podania
TAF+LEN	Tafasytamab	12 mg/kg m.c., dożylnie	Cykl 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22. cyklu; Cykl 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu; Cykl 4. do wystąpienia progresji choroby – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.
	Lenalidomid	25 mg, doustnie	Cykl 1. do 12. - w dniach 1-21 każdego cyklu.

Długość cyklu leczenia TAF + LEN wynosi 28 dni

W analizie przyjęto uproszczone założenie, że czas terapii TAF + LEN w kolejnej linii leczenia będzie odpowiadał medianie przeżycia wolnego od progresji dla ramienia TAF + LEN w badaniu L-MIND w populacji pacjentów stosujących co najmniej 3. linię leczenia, tj. 7,6 miesięcy (co odpowiada 8,3 cykłem 28-dniowym TAF + LEN).

3.5. Koszty

3.5.1. Koszty terapii AXI-CEL

W analizie uwzględniono następujące koszty związane z leczeniem z zastosowaniem AXI-CEL:

- koszt produktu Yescarta®,
- koszt kwalifikacji do PL,
- koszt pobrania limfocytów T (leukafereza),
- koszt infuzji produktu Yescarta® (w tym koszt podania produktu Yescarta®, chemioterapia limfodeplacyjna oraz chemioterapia pomostowa).

3.5.1.1. KOSZT PRODUKTU YESCARTA®



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.5.1.2. KOSZT KWALIFIKACJI DO PL

Podczas kwalifikacji do leczenia AXI-CEL w ramach proponowanego programu lekowego [29] wykonywane są następujące badania:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podobnie jak dla produktu Yescarta® refundowanego w co najmniej 3 linii leczenia DLBCL w programie B.12 koszt kwalifikacji do programu przyjęto na podstawie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Koszt tego świadczenia wyznaczono 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) [30, 31] (Tabela 26).

Tabela 26.
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 [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

3.5.1.3. 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 swistego dla danego pacjenta leczenia, od pacjenta pobiera się białe krwinki w procesie leukaferazy [21].

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) [33, 34]. 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 [35] procedurę pobrania limfocytów T wyceniono na podstawie raportu AOTMiT z 2017 roku w sprawie ustalenia taryfy dla świadczeń obejmujących pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy [36].

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 [35, 36].

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 [32].

Tabela 27.
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 [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.930.02, 03.4070.030.02 i 03.4070.998.02

Podsumowanie kosztów pobrania limfocytów T przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Koszt pobrania limfocytów T

Parametr	Koszt
Koszt leukaferazy na podst. raportu AOTMiT 2017 [36]	4 694,16 zł
Mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu	1,63 zł
Koszt leukaferazy przyjęty w analizie	7 667,13 zł

3.5.1.4. KOSZT INFUZJI PRODUKTU YESCARTA®

Podanie AXI-CEL następuje po około 3–4 tygodniach od przeprowadzenia leukaferazy [21].

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® [21]. Zgodnie z zapisami proponowanego projektu PL [29] bezpośrednio przed podaniem CAR-T, należy wykonać następujące badania:

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



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 [21]. 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 30). 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) [22] (Tabela 29). Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu w grudniu 2023 z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 31). 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 również przyjęto na podstawie danych z odnalezionych przetargów (Tabela 30).

Tabela 29.
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 30.
Cena cyklofosfamidu i fludarabiny - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Cyklofosfamid			
[38]	3 500 000	201 965,40 zł	0,0577 zł
[39]	2 580 000	148 877,35 zł	0,0577 zł
[40]	458 000	26 426,41 zł	0,0577 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[41]	576 000	33 225,29 zł	0,0577 zł
[42]	460 000	26 542,08 zł	0,0577 zł
[39]	2 580 000	148 877,35 zł	0,0577 zł
[43]	250 000	13 500,00 zł	0,0540 zł
[44]	85 000	4 901,20 zł	0,0577 zł
[44]	16 000	922,75 zł	0,0577 zł
[45]	2 440 000	140 781,00 zł	0,0577 zł
[46]	44 000	2 541,03 zł	0,0578 zł
[47]	133 000	7 674,43 zł	0,0577 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0576 zł
Fludarabina			
[48]	2 500	9 180,00 zł	3,6720 zł
[49]	1 500	5 832,00 zł	3,8880 zł
[50]	10 000	38 880,00 zł	3,8880 zł
[39]	34 000	132 192,00 zł	3,8880 zł
[51]	20 500	62 169,12 zł	3,0326 zł
[52]	22 500	106 920,00 zł	4,7520 zł
Średnia ważona cena za mg			3,9030 zł

Tabela 31.
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 32.
Koszty cyklofosfamidu i fludarabiny za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Cyklofosamid	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 [REDACTED] m² (por. rozdz. 3.1) (Tabela 33).

Tabela 33.
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) [53, 54] (Tabela 34).

Tabela 34.
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 [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.113.02

Koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej ostatecznie oszacowano na 4 238,12 zł (Tabela 35).

Tabela 35.
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 ALYCANTE pacjenci mogli otrzymywać chemioterapię pomostową w czasie oczekiwania na produkcję i infuzję AXI-CEL. W ramach chemioterapii pomostowej u pacjentów z DLBCL w badaniu ALYCANTE stosuje się deksametazon (u 17,3% pacjentów) oraz schemat R-GEMOX (u 98,1% pacjentów) [6].

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 [22] (Tabela 36) oraz na podstawie danych sprzedażowych

NFZ za okres luty 2023 – styczeń 2024 zaczerpniętych z serwisu Ikar Pro [37] (Tabela 37). Koszt leku określono także na podstawie najnowszych odnalezionych przetargów z 2023 i 2024 roku (Tabela 38).

Tabela 36.
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 37.
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
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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Dane sprzedażowe 02.2023-01.2024		Koszt leku za mg
				Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji	
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 38.
Cena deksametazonu - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba miligramów)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[55]	17 000	8 296,00 zł	0,4880 zł
[55]	104 000	62 604,36 zł	0,6020 zł
[55]	40 000	20 201,40 zł	0,5050 zł
[55]	40 000	23 963,00 zł	0,5991 zł
[56]	800	444,96 zł	0,5562 zł
[56]	11 200	6 199,20 zł	0,5535 zł
[57]	142 400	82 535,87 zł	0,5796 zł
[58]	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 39). 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 39.
Koszty deksametazonu za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Deksametazon	0,5772 zł	Dane z przetargów

Całkowity koszt chemioterapii pomostowej deksametazonem przed podaniem AXI-CEL oszacowano na 34,63 zł (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt całkowity chemioterapii pomostowej z zastosowaniem deksametazonu

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

W ramach terapii R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) założono podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² p.c. pierwszego dnia cyklu oraz 1000 mg/m² p.c. gemcytabiny i 100 mg/m² p.c. oksaliplatyny drugiego dnia cyklu co dwa tygodnie [59]. W analizie na podstawie badania ALYCANTE [6] założono, że średnia liczba 2-tygodniowych cykli chemioterapii pomostowej z zastosowaniem schematu R-GEMOX wynosi 1,53 cyklu (Tabela 41).

Tabela 41.
Liczba 2-tygodniowych cykli chemioterapii pomostowej z zastosowaniem schematu R-GEMOX – badanie ALYCANTE

Liczba pacjentów	Liczba cykli R-GEMOX
25	1 cykl
25	2 cykle
1	3 cykle
Średnia ważona	1,53 cykle

Koszty rytuksymabu i gemcytabiny przedstawiono w rozdziale 3.5.4.1.

Cena oksaliplatyny uwzględniona została 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 [22] i przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Ceny oksaliplatyny na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Oksaliplatyna					
OXALIPLATIN KABI	5909990798247	5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	32,63 zł	0,65 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
OXALIPLATIN KABI	5909990798254	5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	65,25 zł	0,65 zł
OXALIPLATIN KABI	5909990827381	5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	130,51 zł	0,65 zł
Oxaliplatinum Accord	5909990796151	5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	32,63 zł	0,65 zł
Oxaliplatinum Accord	5909990796168	5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	65,26 zł	0,65 zł
Oxaliplatinum Accord	5909990827206	5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	130,52 zł	0,65 zł

Koszt oksaliplatyny wyznaczono również na podstawie najnowszych danych 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. [60]. W analizie uwzględniono średni koszt oksaliplatyny w styczniu 2024 r., który przedstawiono poniżej.

Tabela 43.
Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Cena za mg
OXALIPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5.08.10.0000049	0,3860 zł

Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu leków w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt oksaliplatyny – cena realna / mg – IkarPro

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
OXALIPLATIN KABI	5909990798247	5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	0,4157 zł
OXALIPLATIN KABI	5909990798254	5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	0,3458 zł
OXALIPLATIN KABI	5909990827381	5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	0,3308 zł
Oxaliplatinum Accord	5909990796151	5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	0,5221 zł
Oxaliplatinum Accord	5909990796168	5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	0,3845 zł
Oxaliplatinum Accord	5909990827206	5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	0,3531 zł
Minimalna cena za mg				0,3308 zł

Podsumowanie przyjętych kosztów poszczególnych leków wraz ze wskazaniem źródła, na podstawie którego ostatecznie przyjęto dany koszt, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45). Przy wyborze danej ceny leku uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości.

Tabela 45.
Koszty rytuksymabu, gemcytabiny i oksaliplatyny za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Rytuksymab	3,1512 zł	Przetargi
Gemcytabina	0,0459 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Oksaliplatyna	0,3308 zł	Cena realna z serwisu IkarPro

Koszt schematu R-GEMOX obliczono przy uwzględnieniu powierzchni ciała pacjentów, wynoszącej \blacksquare m² (por. rozdz. 3.1) (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt schematu R-GEMOX stosowanego w ramach chemioterapii pomostowej przed podaniem produktu Yescarta®

Substancja	Dawka	Liczba dni stosowania	Koszt płatnika za mg	Koszt chemioterapii pomostowej R-GEMOX
Rytuksymab	375 mg/m ² p.c.	1 (dzień 1)	3,15 zł	2 330,87 zł
Gemcytabina	1000 mg/m ² p.c.	1 (dzień 2)	0,05 zł	90,54 zł
Oksaliplatyna	100 mg/m ² p.c.	1 (dzień 2)	0,33 zł	65,24 zł
Łączny koszt na cykl 2 tygodniowy				2 486,66 zł
Średnia liczba 2-tygodniowych cykli chemioterapii pomostowej z zastosowaniem schematu R-GEMOX				1,53
Łączny koszt terapii R-GEMOX w ramach chemioterapii pomostowej				3 830,13 zł

Przyjęto, że podanie chemioterapii pomostowej będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Ponieważ rytuksymab podawany jest 1. dnia 2-tygodniowego cyklu, a pozostałe dwa leki dnia 2., uwzględniono w obliczeniach hospitalizację dwudniową. 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) [53, 54] (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszt podania chemioterapii pomostowej przed podaniem produktu Yescarta®

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Liczba dni hospitalizacji/ cykl 2-tyg.	Wycena punktu*	Łączny koszt podania/ cykl 2-tyg.	Liczba cykli	Koszt podania chemioterapii pomostowej
5.08.05.00 00170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	686	2	1,64 zł	2 250,08 zł	1,53	3 441,30 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.113.02

Koszt stosowania chemioterapii pomostowej ostatecznie oszacowano na 7 111,10 zł (Tabela 48). Wśród pacjentów otrzymujących 17,3% pacjentów otrzymuje deksametazon oraz 98,1% pacjentów schemat R-GEMOX zgodnie z danymi z badania ALYCANTE [6] (por. rozdz. 3.4.1).

Tabela 48.
Całkowity koszt stosowania chemioterapii pomostowej

Parametr	Deksametazon	R-GEMOX
Koszty leków	34,63 zł	3 830,13 zł
Koszty podania	-	3 441,30 zł
Odsetek pacjentów	17,3%	98,1%
Całkowity koszt chemioterapii pomostowej	7 111,10 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. Odsetek ten zaczerpnięto z badania ZUMA-7 [25] ze względu na brak odnalezionych odpowiednich danych z badania ALYCANTE. 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 49).

Tabela 49.
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	████	34 256,67 zł	1,66 zł	56 866,07 zł
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	████	6 778,33 zł	1,66 zł	11 252,03 zł
Średni koszt związany z podaniem AXI-CEL				████

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.030.02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

Oszacowany koszt, jaki NFZ ponosi w związku z procedurą podania produktu Yescarta® przedstawiono poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
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	7 111,10 zł	████
Pozostałe koszty związane z podaniem AXI-CEL	████	████

a) por. rozdz. 3.4.1

3.5.2. Koszty terapii TAF+LEN

Koszty terapii TAF + LEN w populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT obejmują:

- koszty tafasytamabu,
- koszty lenalidomidu,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania pacjenta do progresji – w tym monitorowanie w ramach programu lekowego.

3.5.2.1. KOSZTY LEKÓW

Koszt tafasytamabu

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)* [22].

Cena tafasytamabu uwzględniona została zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem 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. [22] , na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [37] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań). Ze względu na krótki okres refundacji nie odnaleziono odpowiednich przetargów.

Cena tafasytamabu 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. [22] została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
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 52).

Tabela 52.
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 [37] (Tabela 53).

Tabela 53.
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 – przy wyborze uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt tafasytamabu za mg – dane przyjęte w analizie

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

Koszt lenalidomidu

Lenalidomid finansowany jest w ramach chemioterapii [22].

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. [22], 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. [60]. Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu lenalidomidu w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [37], 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. [22] została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 55).

Tabela 55.
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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
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
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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
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
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. [60]. W analizie uwzględniono średni koszt lenalidomidu w styczniu 2024 r., który przedstawiono poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
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 57).

Tabela 57.
Ceny lenalidomidu - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[61]	29 085	7 544,56 zł	0,2594 zł
[42]	128 100	38 352,31 zł	0,2994 zł
[62]	740 250	175 932,00 zł	0,2377 zł
[38]	71 400	18 683,14 zł	0,2617 zł
[39]	634 200	165 950,20 zł	0,2617 zł
[63]	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 [37] (Tabela 58).

Tabela 58.
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	-

Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena realna za mg grudzień 2023
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
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	-

Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena realna za mg grudzień 2023
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	-
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 dotyczących cen realnych – przy wyborze uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt lenalidomidu za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Lenalidomid	0,1812 zł	Cena realna z serwisu IkarPro

Podsumowanie

Średni koszt leczenia schematem TAF+LEN na cykl 28-dniowy (Tabela 60) oszacowano uwzględniając wyżej ustalone koszty jednostkowe poszczególnych substancji czynnych oraz dawkowanie tafasytamabu i lenalidomidu przyjęte w analizie (por. rozdz. 3.4.3).

Tabela 60.
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

Schemat	Cykl	Lek	Dawka	Liczba podań / cykl	Dawka na cykl ^a	Koszt leku na cykl	Koszt schematu na cykl (28 dni)
		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 ██████████

3.5.2.2. 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) [23].

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) [30, 31]. Świadczenie uwzględnione w oszacowaniu kosztów podania tafasytamabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
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 [32] 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. 3.4.3) oszacowano średni koszt podania tafasytamabu na cykl 28-dniowy (Tabela 62)

Tabela 62.
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

3.5.2.3. KOSZTY MONITOROWANIA

Koszty monitorowania pacjenta po terapii TAF+LEN określono 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) [30, 31]. Koszt monitorowania pacjenta w 1. roku po podaniu TAF+LEN przyjęto taki jak w aktualnym programie lekowym B.12 dla tafasytamabu ryczałtowo zgodnie ze świadczeniem *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksantron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia*. Koszt monitorowania pacjenta w kolejnych latach po podaniu TAF+LEN przyjęto zgodnie ze świadczeniem *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii*.

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 [32].

Tabela 63.
Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji TAF+LEN

Czas po podaniu TAF+LEN	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
1. rok	5.08.08.000010 2	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
Kolejne lata	5.08.08.000011 6	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

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Koszty monitorowania pacjenta po podaniu TAF+LEN naliczane do wystąpienia progresji choroby zamieszczono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty monitorowania pacjenta po podaniu TAF+LEN uwzględnione w analizie

Czas po infuzji AXI-CEL	Roczny koszt NFZ	Koszt NFZ / 28-dniowy cykl
1. rok	4 146,74 zł	317,89 zł
Kolejne lata	1 824,73 zł	139,88 zł

3.5.3. Koszty terapii POLA+BR

3.5.3.1. KOSZTY LEKÓW

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. [22], danych z przetargów i na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [37] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań).

Dane z Obwieszczenia MZ zamieszczono poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
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 66.
Cena polatuzumabu wedotyny - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[64]	3 700	825 628,90 zł	223,14 zł
[65]	2 940	656 040,09 zł	223,14 zł
[66]	19 800	4 418 229,69 zł	223,14 zł
[67]	13 100	2 923 173,58 zł	223,14 zł
[68]	3 300	736 372,30 zł	223,14 zł
[69]	8 640	1 927 954,80 zł	223,14 zł
[70]	12 000	2 677 665,60 zł	223,14 zł
[71]	2 900	647 114,72 zł	223,14 zł
[72]	4 300	959 514,50 zł	223,14 zł
[73]	6 540	1 459 354,84 zł	223,14 zł
[74]	340	75 867,19 zł	223,14 zł
[75]	1 550	345 871,51 zł	223,14 zł
[76]	17 580	3 922 853,72 zł	223,14 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[77]	3 000	669 429,36 zł	223,14 zł
[78]	5 500	1 227 286,51 zł	223,14 zł
[79]	25 000	5 578 470,00 zł	223,14 zł
[80]	7 650	1 707 011,82 zł	223,14 zł
[81]	1 500	334 714,68 zł	223,14 zł
[82]	8 000	1 785 142,37 zł	223,14 zł
[196]	2 110	470 831,53 zł	223,14 zł
[83]	13 000	2 900 857,40 zł	223,14 zł
Średnia ważona cena			223,14 zł

Natomiast dane ze sprawozdań z działalności NFZ za rok 2023 przedstawiono poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
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]	Średnia cena rozliczeniowa za jednostkę (bez korekty DGL)
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 [37] (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt polatuzumabu wedotyny – cena realna / mg – 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 3.5.4.1.

Koszt bendamustyny określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [22], 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. [60] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań).

Dane z Obwieszczenia MZ zamieszczono poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
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 70).

Tabela 70.
Cena bendamustyny - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[38]	120 000	108 527,04 zł	0,90 zł
[49]	2 500	2 679,09 zł	1,07 zł
[39]	72 000	77 899,09 zł	1,08 zł
[51]	115 000	113 898,96 zł	0,99 zł
[43]	1 500	2 669,76 zł	1,78 zł
[44]	7 500	9 088,20 zł	1,21 zł
[44]	625	771,12 zł	1,23 zł
[84]	60 000	64 665,60 zł	1,08 zł
[85]	1 750	2 182,53 zł	1,25 zł
[86]	1 000	1 112,40 zł	1,11 zł
Średnia ważona cena			1,00 zł

Natomiast dane z komunikatu DGL przedstawiono poniżej (Tabela 71). W analizie uwzględniono średnie koszty substancji czynnych w styczniu 2024 r.

Tabela 71.
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ – dane za styczniu 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 realny koszt bendamustyny w grudniu 2024 r. z serwisu IkarPro [37] (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszt bendamustyny – cena realna / mg – 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
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 73).

Tabela 73.
Koszt jednostkowe POLA + BR – dane przyjęte w analizie

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 74).

Tabela 74.
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

3.5.3.2. KOSZTY PODANIA

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) [30, 31]. W analizie uwzględniono koszt świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* (Tabela 75).

Tabela 75.
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 [32] 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 76).

Tabela 76.
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

3.5.4. Koszty kolejnych linii leczenia

Zgodnie z rozkładem terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 3.4.5), w analizie uwzględniono następujące substancje czynne i schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia:

- chemoimmunoterapia,
- polatuzumab wedotyny,
- tisagenlecleucel (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. [22]. 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 [37] oraz danych dotyczących realnych cen leków w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [37], 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 (3.5.4.1, 3.5.4.2, 3.5.4.3, 3.5.4.4, 3.5.4.5, 3.5.4.6, 3.5.4.7, 3.5.4.8).

3.5.4.1. KOSZT CHEMOIMMUNOTERAPII

Koszty leków 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),
- mesna (postać dożylna),
- karboplatyna (postać dożylna),
- gemcytabina (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)* [22]. W populacji docelowej refundowany będzie on w ramach katalogu chemioterapii.

Cytarabina, cisplatylna, etopozyd, ifosfamid, mesna, karboplatyna i gemcytabina finansowane są w ramach chemioterapii [22].

Koszt deksametazonu przyjęto na podstawie danych przetargowych przedstawionych w rozdziale 3.5.1.4.

Metylprednizolon w formie dożylny zgodnie z Obwieszczeniem MZ dostępny jest w ramach wykazu otwartego, jednakże tylko we wskazaniu stwardnienie rozsiane [22]. Dlatego w celu wyznaczenia kosztu jednostkowego metyloprednizolonu 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 [22] i przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 77).

Tabela 77.
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
Cisplatylna					
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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
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
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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Mesnum	5909991438647	100 mg / ml	15 amp. po 4 ml	155,69 zł	0,0259 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. do stycznia 2024 r. [60]. W analizie uwzględniono średnie koszty substancji czynnych w styczniu 2024 r., które przedstawiono poniżej.

Tabela 78.
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 79.
Ceny leków - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Rytuksymab			
[87]	600 000	2 255 947,20 zł	3,7599 zł
[88]	30 000	113 400,00 zł	3,7800 zł
[41]	124 000	679 965,41 zł	5,4836 zł
[61]	90 000	484 211,52 zł	5,3801 zł
[39]	735 000	2 937 060,00 zł	3,9960 zł
[87]	5 500	17 820,00 zł	3,2400 zł
[89]	3 000	11 340,00 zł	3,7800 zł
[90]	7 000	20 206,37 zł	2,8866 zł
[91]	414 000	880 826,40 zł	2,1276 zł
[92]	7 000	19 429,20 zł	2,7756 zł
[93]	34 000	102 081,60 zł	3,0024 zł
[94]	345 000	741 474,00 zł	2,1492 zł
[95]	550 000	1 170 180,00 zł	2,1276 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[96]	240 000	552 096,00 zł	2,3004 zł
[97]	34 500	134 136,00 zł	3,8880 zł
[98]	1 200 000	4 795 200,00 zł	3,9960 zł
[99]	42 000	167 378,40 zł	3,9852 zł
[100]	117 000	454 896,00 zł	3,8880 zł
[101]	500 000	1 879 200,00 zł	3,7584 zł
[102]	40 000	155 088,00 zł	3,8772 zł
[103]	270 000	1 076 004,00 zł	3,9852 zł
[104]	1 000 000	1 922 400,00 zł	1,9224 zł
[105]	211 000	615 276,00 zł	2,9160 zł
[106]	65 000	271 479,60 zł	4,1766 zł
[107]	434 000	1 260 059,98 zł	2,9034 zł
[108]	84 000	234 964,80 zł	2,7972 zł
[109]	260 000	1 412 283,50 zł	5,4319 zł
[110]	150 000	468 180,00 zł	3,1212 zł
[111]	7 400	38 201,76 zł	5,1624 zł
[112]	113 500	371 417,40 zł	3,2724 zł
[113]	950 000	3 108 780,00 zł	3,2724 zł
[114]	30 000	155 196,00 zł	5,1732 zł
[44]	14 000	45 360,00 zł	3,2400 zł
[44]	37 500	121 500,00 zł	3,2400 zł
[115]	8 500	27 540,00 zł	3,2400 zł
[116]	220 000	482 328,00 zł	2,1924 zł
[117]	960 000	2 115 072,00 zł	2,2032 zł
[118]	7 000	24 192,00 zł	3,4560 zł
[119]	3 600	11 780,64 zł	3,2724 zł
Średnia ważona cena			3,1512 zł
Cytarabina			
[120]	840 000	74 298,00 zł	0,0885 zł
[121]	280 000	24 766,56 zł	0,0885 zł
[42]	92 000	8 215,78 zł	0,0893 zł
[39]	1 760 000	157 158,14 zł	0,0893 zł
[51]	3 046 000	290 978,77 zł	0,0955 zł
[43]	48 000	4 240,51 zł	0,0883 zł
[116]	33 100	2 927,59 zł	0,0884 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0922 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Cisplatyna			
[40]	54 000	40 800,67 zł	0,7556 zł
[41]	139 200	84 758,40 zł	0,6089 zł
[42]	52 500	23 680,62 zł	0,4511 zł
[39]	116 500	75 869,46 zł	0,6512 zł
[56]	35 000	18 654,30 zł	0,5330 zł
[56]	100	94,82 zł	0,9482 zł
[56]	6 000	3 674,16 zł	0,6124 zł
[51]	9 100	5 582,27 zł	0,6134 zł
[43]	17 000	9 253,44 zł	0,5443 zł
[44]	15 000	6 940,08 zł	0,4627 zł
[45]	200 000	108 860,00 zł	0,5443 zł
[122]	13 000	7 008,12 zł	0,5391 zł
Średnia ważona cena za mg			0,5859 zł
Etopozyd			
[41]	370 000	59 181,41 zł	0,1599 zł
[42]	75 000	12 417,30 zł	0,1656 zł
[39]	390 000	60 779,16 zł	0,1558 zł
[56]	5 000	1 077,30 zł	0,2155 zł
[56]	14 000	2 381,40 zł	0,1701 zł
[56]	100 000	16 726,50 zł	0,1673 zł
[51]	140 000	21 428,52 zł	0,1531 zł
[47]	56 500	8 998,29 zł	0,1593 zł
[43]	80 000	13 608,00 zł	0,1701 zł
[44]	36 000	6 220,80 zł	0,1728 zł
[45]	230 000	35 691,40 zł	0,1552 zł
Średnia ważona cena za mg			0,1594 zł
Metylprednizolon			
[55]	12 500	1 924,56 zł	0,1540 zł
[55]	600 000	164 268,00 zł	0,2738 zł
[55]	60 000	4 408,99 zł	0,0735 zł
[123]	611 000	65 784,96 zł	0,1077 zł
[124]	500 000	22 134,60	0,0443 zł
[124]	15 000	1 098,36	0,0732 zł
[124]	2 000	549,18	0,2746 zł
[125]	1 597 116	203 396,77 zł	0,1274 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[126]	575 000	49 601,16 zł	0,0863 zł
[127]	210 000	18 629,35 zł	0,0887 zł
[128]	975 000	42 278,30 zł	0,0434 zł
[129]	20 000	1 463,62 zł	0,0732 zł
[130]	527 000	57 810,24 zł	0,1097 zł
[131]	304 000	20 662,99 zł	0,0680 zł
Średnia ważona cena za mg			0,1088 zł
Ifosfamid			
[38]	400 000	46 133,28 zł	0,1153 zł
[38]	2 000 000	230 666,40 zł	0,1153 zł
[120]	1 300 000	149 934,00 zł	0,1153 zł
[61]	130 000	14 993,32 zł	0,1153 zł
[42]	600 000	70 986,24 zł	0,1183 zł
[39]	1 880 000	216 826,42 zł	0,1153 zł
[51]	150 000	20 482,57 zł	0,1366 zł
[43]	180 000	21 384,00 zł	0,1188 zł
[132]	240 000	27 647,41 zł	0,1152 zł
[44]	10 000	1 263,06 zł	0,1263 zł
[44]	20 000	2 282,69 zł	0,1141 zł
[47]	30 000	3 549,32 zł	0,1183 zł
Średnia ważona cena za mg			0,1162 zł
Karboplatyna			
[120]	1 300 000	353 808,00 zł	0,2722 zł
[41]	1 017 000	273 277,80 zł	0,2687 zł
[42]	330 500	78 561,90 zł	0,2377 zł
[39]	1 050 000	238 140,00 zł	0,2268 zł
[56]	3 750	1 190,70 zł	0,3175 zł
[56]	45 000	11 907,00 zł	0,2646 zł
[56]	750	280,75 zł	0,3743 zł
[51]	1 450	391,42 zł	0,2699 zł
[56]	90 000	22 453,20 zł	0,2495 zł
[43]	250 000	51 030,00 zł	0,2041 zł
[44]	84 000	20 412,00 zł	0,2430 zł
[47]	68 250	15 643,37 zł	0,2292 zł
Średnia ważona cena za mg			0,2516 zł
Gemcytabina			

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[49]	75 000	3 663,36 zł	0,0488 zł
[41]	2 124 000	119 104,98 zł	0,0561 zł
[42]	970 000	42 203,70 zł	0,0435 zł
[39]	2 900 000	197 316,00 zł	0,0680 zł
[56]	50 000	2 280,42 zł	0,0456 zł
[56]	20 000	1 836,00 zł	0,0918 zł
[56]	160 000	6 585,41 zł	0,0412 zł
[51]	5 200 000	650 907,19 zł	0,1252 zł
[43]	800 000	36 288,00 zł	0,0454 zł
[44]	600 000	34 020,00 zł	0,0567 zł
[45]	2 000 000	113 400,00 zł	0,0567 zł
[47]	201 000	9 037,98 zł	0,0450 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0806 zł
Mesna			
[41]	540 000	13 996,80 zł	0,0259 zł
[133]	4 200 000	108 297,00 zł	0,0258 zł
[123]	360 000	9 447,87 zł	0,0262 zł
[134]	480 000	12 571,20 zł	0,0262 zł
[49]	480 000	12 506,40 zł	0,0261 zł
[42]	360 000	9 331,20 zł	0,0259 zł
Średnia ważona cena za mg			0,0259 zł

Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu leków w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) [37] (Tabela 80).

Tabela 80.
Ceny leków – cena realna / mg – 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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg - grudzień 2023
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				
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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg - grudzień 2023
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

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

Tabela 81.
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

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
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 przyjęte w analizie (patrz rozdz. 3.4.7.1) oszacowano średni koszt każdego ze schematów na cykl 21-dniowy.

Tabela 82.
Koszty schematów chemoimmunoterapii 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

Koszty podania chemoimmunoterapii

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) [53, 54]. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów podania chemoimmunoterapii w postaci iniekcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.
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
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 [32] 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 chemoimmunoterapii przyjętą w analizie (por. rozdz. 3.4.7.1) oszacowano średni koszt podania leków dla każdego schematu na cykl 21-dniowy.

Tabela 84.
Koszty podania leków dla schematów chemoimmunoterapii 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

Podsumowanie kosztów chemoimmunoterapii

Na podstawie powyższych kosztów, przyjętego rozkładu schematów (por. rozdz. 3.4.5) oraz przy założeniu czasu trwania chemoimmunoterapii wynoszącego 3 cykle 21-dniowe (por. rozdz. 3.4.7.1), oszacowano średni koszt chemoimmunoterapii w kolejnej linii leczenia (Tabela 85).

Tabela 85.
Średni koszt terapii chemoimmunoterapii w kolejnej linii leczenia

Kategoria kosztowa	Wartość
Koszt leków	9 337 zł
Koszt podania	9 009 zł
Koszt chemoimmunoterapii	18 346 zł

3.5.4.2. KOSZT POLA + BR

Koszty jednostkowe polatuzumabu wedotyny, rytuksymabu oraz bendamustyny oraz koszty podania przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 3.5.3 (Tabela 86, Tabela 87).

Tabela 86.
Koszt jednostkowe POLA + BR – dane przyjęte w analizie

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

Tabela 87.
Jednostkowy koszt podania POLA + BR

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 [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Na podstawie przyjętych kosztów jednostkowych, przyjętego dawkowania oraz czasu trwania wynoszącego 6 cykli (por. rozdz. 3.4.7.4) obliczono koszt terapii POLA + BR (Tabela 88).

Tabela 88.
Koszt schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną

Schemat	Lek	Dawka	Koszt leku na dawkę ^a	Liczba podań / cykl	Koszt schematu na cykl (21 dni)	Liczba cykli leczenia	Koszt terapii
Polatuzumab wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną	Rytuksymab	375 mg/m ²	2 330,87 zł	1	36 123 zł	6	216 740 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

Poniżej przedstawiono koszt podania polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną przy założeniu 2-dniowej hospitalizacji na cykl leczenia zgodnie z przyjętym dawkowaniem schematu (Tabela 89).

Tabela 89.
Koszt podania schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną

Schemat	Koszt podania na cykl (21 dni)	Liczba cykli leczenia	Koszt terapii
POLA + BR	1 596 zł	6	9 579 zł

3.5.4.3. 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. [22], danych z przetargów i na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [37] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 90, Tabela 91, Tabela 92, Tabela 93).

Tabela 90.
Koszt TISA-CEL na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania
Tisagenlecleucelum	Kymriah	5909991384388	1200000 – 6000000000 komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	1 375 920,00 zł

Dane z przetargów zamieszczono poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.
Cena TISA-CEL - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba opakowań)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie
[135]	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 92).

Tabela 92.
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 [37] (Tabela 93).

Tabela 93.
Koszt TISA-CEL – cena realna / mg – IkarPro

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna / opakowanie – grudzień 2023
Tisagenlecleucelum	Kymriah	5909991384388	1200000 – 600000000 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 94). Koszt ten jest niższy niż koszt wynikający z Obwieszczenia MZ.

Tabela 94.
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. 3.5.1).

Tabela 95.
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 AXI-CEL	30 570,92 zł
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej	4 238,12 zł

3.5.4.4. 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. [22], danych z przetargów i na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [37] oraz danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [37], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) (Tabela 96, Tabela 97, Tabela 98, Tabela 99).

Koszt AXI-CEL na podstawie Obwieszczenia MZ zamieszczono poniżej (Tabela 96).

Tabela 96.
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 97).

Tabela 97.
Cena AXI-CEL w kolejnej linii - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (ilość opakowań)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie
[136]	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 98).

Tabela 98.
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 [37] (Tabela 99).

Tabela 99.
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 ze Obwieszczenia MZ (Tabela 100).

Tabela 100.
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. 3.5.1) (Tabela 101).

Tabela 101.
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

3.5.4.5. KOSZT TAF + LEN

Koszty jednostkowe TAF oraz LEN oraz koszty podania przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 3.5.2.1 (Tabela 102, Tabela 103).

Tabela 102.
Koszt jednostkowe TAF + LEN – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Tafasytamab	12,34 zł	Cena realna z serwisu IkarPro
Lenalidomid	0,18 zł	Cena realna z serwisu IkarPro

Tabela 103.
Jednostkowy koszt podania TAF + LEN

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 [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Na podstawie powyższych kosztów jednostkowych, przyjętego dawkowania oraz przy założeniu czasu trwania terapii TAF + LEN wynoszącego 8,3 cykli 28-dniowych (por. rozdz. 3.4.7.5), oszacowano średni koszt terapii TAF + LEN w kolejnej linii leczenia (Tabela 104).

Tabela 104.
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

3.5.4.6. KOSZT RADIOTERAPII

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

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 [33] (Tabela 105). W zestawieniu nie uwzględniono radioterapii śródoperacyjnej oraz radioterapii paliatywnej, ponieważ procedury te nie obejmują radioterapii konsolidującej. Uwzględniając liczby rozliczonych świadczeń w 2022 roku zgodne ze Statystykami NFZ [137] 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 105.
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

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Liczba świadczeń 2022 (Statystyki NFZ)
Średnia ważona				23 422,32 zł	

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.103.02

W ramach statystyk NFZ [137] 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 106). 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 105).

Tabela 106.

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

Grupa JGP	Średnia 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 [32] 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 [33] (Tabela 107). 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).

Tabela 107.

Koszt radioterapii konsolidującej uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii	23 422,32 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ [33]

3.5.4.7. KOSZT ASCT

Koszt ASCT określony został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2022 roku rozliczonej grupą JGP S21 (Tabela 108) [137].

Tabela 108.

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 [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4070.130.0202 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

3.5.4.8. 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 [33]. Oszacowany koszt przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 109).

Tabela 109.
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 [32] 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) [137], jako średni koszt ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych wymienionymi grupami (Tabela 110).

Tabela 110.
Koszt przeprowadzenia allo-SCT

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu*	Koszt płatnika
S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	142	154 087	1,57 zł	241 547,83 zł
S23 - Przeszczepienie 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 [32] 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 [137]. 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 111).

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 [138] 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 [138], 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) [139, 140].

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 [32].

Tabela 112.
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 tisagenlecleucelom – monitorowanie terapii	4 780,00	1,64 zł	7 839,20 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Tabela 113.
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			
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 wzmocnieniem kontrastowym	365,00			
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00	356,71	1,44 zł	514,35 zł
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	274,00			

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
kontrastowego					
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 [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 02.7220.072.02

Koszty monitorowania pacjenta po podaniu AXI-CEL naliczane według krzywej PFS, zamieszczono poniżej (Tabela 114).

Tabela 114.
Koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL uwzględnione w analizie

Czas po infuzji AXI-CEL	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	28-dniowy koszt NFZ
1. rok	-*	7 839,20 zł	600,95 zł
2. rok	4	2 057,41 zł	157,72 zł
Lata 3–5	2	1 028,70 zł	78,86 zł
Kolejne lata	1	514,35 zł	39,43 zł

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

3.5.5.2. KOSZTY MONITOROWANIA TERAPII TAF+LEN

Koszty monitorowania pacjenta leczonego TAF+LEN określono 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) . Koszt monitorowania pacjenta w 1. roku po podaniu TAF+LEN przyjęto taki jak w aktualnym programie lekowym B.12 dla tafasytamabu ryczałtowo zgodnie ze świadczeniem *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksantron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia*. Koszt monitorowania pacjenta w kolejnych latach po podaniu TAF+LEN przyjęto zgodnie ze świadczeniem *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii*.

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 [32].

Tabela 115.
Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji TAF+LEN

Czas po podaniu TAF+LEN	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ
1. rok	5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia	2 528,50	1,64 zł	4 146,74 zł
Kolejne lata	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

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Koszty monitorowania pacjenta leczonego TAF+LEN naliczane do wystąpienia progresji choroby zamieszczono poniżej (Tabela 116).

Tabela 116.
Koszty monitorowania pacjentów leczonych TAF+LEN uwzględnione w analizie

Rok terapii TAF + LEN	Roczny koszt NFZ	Koszt NFZ / 28-dniowy cykl
1. rok	4 146,74 zł	317,89 zł
Kolejne lata	1 824,73 zł	139,88 zł

3.5.5.3. KOSZTY MONITOROWANIA KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Dla każdej terapii CAR-T oraz przeszczepów komórek krwiotwórczych przyjęto koszty monitorowania kolejnych linii takie, jak dla AXI-CEL stosowanego w 2. linii (por. rozdz. 3.5.5.1), natomiast dla terapii TAF + LEN przyjęto koszty monitorowania zgodnie z rozdz. 3.5.5.2.

Koszt monitorowania pacjenta stosującego polatuzumab wedotyny w 1. roku od rozpoczęcia 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) [30, 31] (Tabela 117). Dla kolejnych lat od rozpoczęcia leczenia polatuzumabem wedotyny przyjęto koszty monitorowania takie, jak dla AXI-CEL stosowanego w 2. linii (por. rozdz. 3.5.5.1).

Tabela 117.
Koszty monitorowania pacjenta leczonego polatuzumabem wedotyny

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Koszt / 28-dniowy cykl
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia	2 528,50	1,64 zł	4 146,74 zł	317,89 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.312.02

Koszty monitorowania dla pozostałych terapii rozważanych w kolejnych liniach przyjęto na podstawie kosztu świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie 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 chemioterapii (wraz z aktem zmieniającym: 35/2024/DGL [53, 54]). 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.

Tabela 118.
Koszt monitorowania pozostałych terapii w kolejnych liniach

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Liczba wizyt na rok	Koszt / 28-dniowy cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,64 zł	6	203,96 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [32] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02

W tabeli poniżej zestawiono 28-dniowe koszty monitorowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Tabela 119.
28-dniowe koszty monitorowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Schemat stosowany w kolejnej linii	1. rok	2. rok	Lata 3–5	Kolejne lata	Źródło
AXI-CEL	600,95 zł	157,72 zł	78,86 zł	39,43 zł	Przyjęto jak dla AXI-CEL stosowanego w 2. Linii
TISA-CEL	600,95 zł	157,72 zł	78,86 zł	39,43 zł	
Allo-SCT	600,95 zł	157,72 zł	78,86 zł	39,43 zł	
ASCT	600,95 zł	157,72 zł	78,86 zł	39,43 zł	
Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	317,89 zł	157,72 zł	78,86 zł	39,43 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ [30, 31] od 2. roku jak dla AXI-CEL
TAF + LEN	317,89 zł	139,88 zł	139,88 zł	139,88 zł	Rozdz. 3.5.5.2
Pozostałe terapie	203,96 zł	203,96 zł	203,96 zł	203,96 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ [53, 54]

Na podstawie rozkładu terapii stosowanych w kolejnych liniach po AXI-CEL i TAF+LEN (por. rozdz. 3.4.5) wyznaczono średnie 28-dniowe koszty monitorowania kolejnych linii leczenia w ramieniu AXI-CEL i TAF+LEN uwzględnione w analizie podstawowej oraz w scenariuszu SubTN1 uwzględniającym alternatywny rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia (Tabela 120).

Tabela 120.
Średnie 28-dniowe koszty monitorowania kolejnych linii leczenia

Koszt monitorowania kolejnych linii po zastosowaniu:	1. rok	2. rok	Lata 3–5	Kolejne lata
Analiza podstawowa				

Koszt monitorowania kolejnych linii po zastosowaniu:	1. rok	2. rok	Lata 3–5	Kolejne lata
AXI-CEL	262 zł	191 zł	176 zł	169 zł
TAF+LEN	461 zł	164 zł	95 zł	60 zł
Scenariusz SubTN1				
AXI-CEL	326 zł	178 zł	146 zł	130 zł
TAF+LEN	470 zł	162 zł	91 zł	55 zł

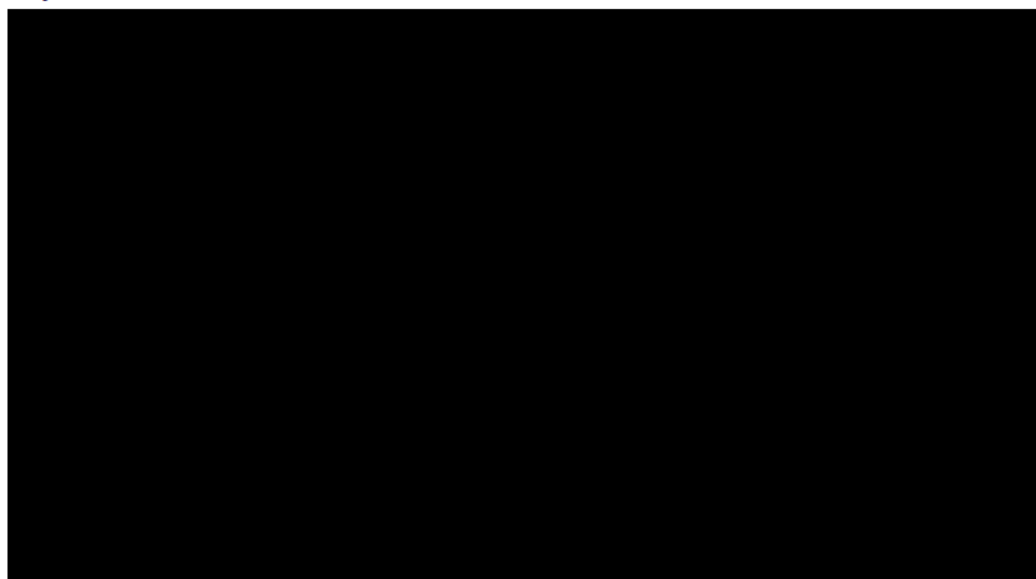
W celu umożliwienia naliczenia dla każdego pacjenta, u którego wystąpi progresja w danym cyklu modelu, dokładnego kosztu jego monitorowania (w tym jego zróżnicowania w zależności od roku po rozpoczęciu kolejnej linii leczenia), w obliczeniach zastosowano uproszczone podejście polegające na naliczeniu od razu w danym cyklu, w którym wystąpiła progresja choroby, całkowitych kosztów monitorowania kolejnych linii leczenia.

Ze względu na brak odpowiednich krzywych czasu trwania terapii kolejnych linii, w analizie przyjęto, że czas monitorowania pacjenta w kolejnych liniach leczenia będzie określony:

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

Obie krzywe OS dostępne były w modelu ekonomicznym w równoległe przeprowadzonym raporcie HTA dotyczącym oceny AXI-CEL w populacji drugoliniowych pacjentów z DLBCL spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzenia ASCT [7] (Wykres 7).

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



Ostatecznie średni całkowity koszt monitorowania kolejnych linii leczenia wyznaczony na podstawie powyższych danych przedstawiono poniżej (Tabela 121).

Tabela 121.
Średni koszt monitorowania kolejnych linii leczenia

Uprzednio stosowana terapia	Średni koszt monitorowania kolejnych linii leczenia	
	Analiza podstawowa	Scenariusz SubTN1
AXI-CEL	7 065 zł	7 207 zł
TAF+LEN	7 788 zł	7 843 zł

Powyższe średnie koszty monitorowania zostały naliczone jednorazowo pacjentom, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia.

3.5.6. 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 [32] 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) [142, 143] 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 122).

Tabela 122.
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 123) przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 123.
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. Porównanie AXI-CEL vs TAF+LEN

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN.

4.1.1. Wyniki oceny klinicznej

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

[REDACTED] Wyniki oceny ekonomicznej [REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4.1.3. Wyniki oceny ekonomicznej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4.2. Porównanie AXI-CEL vs POLA+BR

4.2.1. Wyniki oceny klinicznej

Poniżej przedstawiono wyniki kliniczne dla AXI-CEL w populacji docelowej oraz wyniki kliniczne dla POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii (populacja szersza i mniej obciążona niż populacja docelowa):

- AXI-CEL w populacji docelowej:
 - Mediana PFS: 11,8 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 49%,
 - OS w 12 miesiącu: 78%,
 - ORR: 92%.
- POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii:
 - Mediana PFS: 11,5 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 60%,
 - OS w 12 miesiącu: 70%
 - ORR: 74% [2].

Szczegółowe zestawienie efektywności AXI-CEL i POLA+BR znajduje się w opisie analizy klinicznej [2].

4.2.2. Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 132.
Cena progowa (cena zbytu netto) – AXI-CEL vs POLA+BR – z uwzględnieniem RSS

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

[Redacted] Wyniki oceny ekonomicznej [Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. 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 135.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horizont czasowy (50 lat)	5 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.5)
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. 2.9)
E_PFS	Rozkład krzywej PFS dla TAF+LEN (Log-normalny dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera z badania ALYCANTE)	Krzywa log-normalna na podstawie badania ALYCANTE dopasowana do mediany PFS z badania L-MIND	Alternatywne krzywe (Rozdz. 3.2.2)
E_OS	Rozkład krzywej OS dla AXI-CEL i TAF+LEN (wykładniczy dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera z badania ALYCANTE)	Log-normalny dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera z badania ALYCANTE	Alternatywne krzywe (Rozdz. 3.2.3)
SubTN1	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia ()	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia ()	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.5)
U	Użyteczności stanów zdrowia (Na podstawie danych z badania ZUMA-7 i ZUMA-1 – normy polskie)	Na podstawie danych literaturowych	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.3)
SubPer1	Odsetek pacjentów progresujących i otrzymujących kolejne linie leczenia (na podstawie badania L-MIND)	Zakres zmiany wartości wyjściowej: -10%	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.6)
SubPer2		Zakres zmiany wartości wyjściowej: +10%	
KS_AXI	Odsetki dotyczące zużycia zasobów związanego z podaniem AXI-CEL (Na podstawie badania ALYCANTE)	Na podstawie badania ZUMA-7	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.4.1)
K_P_AXI	Koszt podania AXI-CEL (Na podstawie średniej wartości z grup JGP S02 i S03)	Na podstawie średniej wartości z grupy JGP S02	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5.1.4)

5.2. Wyniki

5.2.1. AXI-CEL vs TAF+LEN

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN. Analizę wrażliwości przeprowadzono w odniesieniu do wariantu podstawowego CCA.

Tabela 136.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN - [REDACTED]

Scenariusz	AXI-CEL						TAF+LEN					Ceny progowe zbytu netto [zł]	
	Koszt [zł]	Koszt leku [zł]	QALY	LY	CUR [zł]	CER [zł]	Koszt [zł]	QALY	LY	CUR [zł]	CER [zł]	Względem CUR	Względem CER
Podst.	[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]
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E_PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E_OS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SubTN1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SuBPer1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SuBPer2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KS_AXI	[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]



Tabela 137.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania AXI-CEL vs TAF+LEN - [redacted]

Scenariusz	AXI-CEL						TAF+LEN					Ceny progowe zbytu netto [zł]	
	Koszt [zł]	Koszt leku [zł]	QALY	LY	CUR [zł]	CER [zł]	Koszt [zł]	QALY	LY	CUR [zł]	CER [zł]	Względem CUR	Względem CER
Podst.	[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]
D	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E_PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E_OS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SubTN1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SuBPer1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SuBPer2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KS_AXI	[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]

5.2.1.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.2. AXI-CEL vs POLA+BR

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy dla porównania AXI-CEL vs POLA+BR. Analizę wrażliwości przeprowadzono w odniesieniu do wariantu podstawowego CCA.

[REDACTED]

Tabela 138.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania AXI-CEL vs POLA+BR - [REDACTED]

Scen.	AXI-CEL		POLA+BR	Cena progowa [zł] ^a
	Koszt [zł]	Koszty leku [zł]	Koszt [zł]	
Podst.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SubTN1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SuBPer1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SuBPer2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KS_AXI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scen.	AXI-CEL		POLA+BR	Cena progowa [zł] ^a
	Koszt [zł]	Koszty leku [zł]	Koszt [zł]	
K_P_AXI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) cena zbytu netto

[REDACTED]

Tabela 139.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania AXI-CEL vs POLA+BR - [REDACTED]

Scen.	AXI-CEL		POLA+BR	Cena progowa [zł] ^a
	Koszt [zł]	Koszty leku [zł]	Koszt [zł]	
Podst.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SubTN1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SuBPer1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SuBPer2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KS_AXI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
K_P_AXI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.2.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Walidacja

6.1. 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.

6.2. 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 związku, iż żadna z odnalezionych w przeszukaniu analiz (por. rozdz. A.2) nie pozwala na porównanie wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach ze względu na rozbieżności w definicji populacji docelowej, komparatorów, metodyki analizy i źródeł danych, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji konwergencji.

6.3. Walidacja zewnętrzna

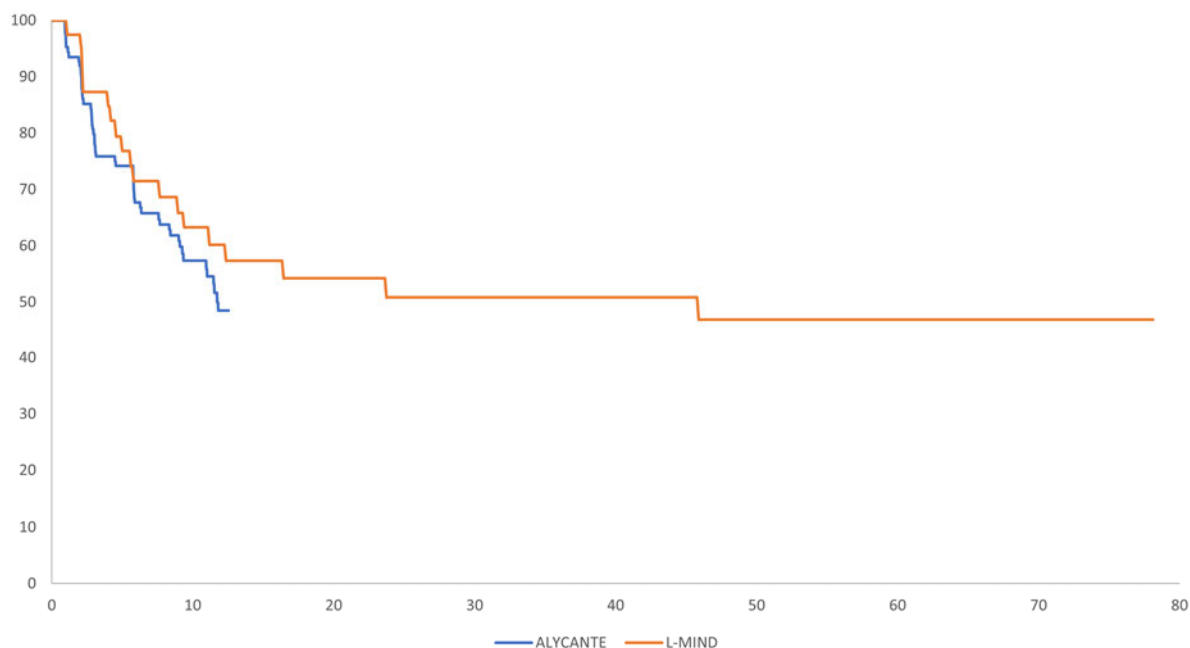
Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Ze względu na brak odpowiednich badań obserwacyjnych, w niniejszej analizie wyniki ekstrapolacji przeprowadzonej na podstawie badania ALYCANTE [6] (por. rozdz. 3.2.2, 3.2.3) porównano z krzywą uzyskaną w badaniu L-MIND [9].

W analizie podstawowej zarówno w przypadku PFS, jak i OS wykorzystano dane z badania ALYCANTE, do których dopasowano odpowiednie funkcje parametryczne. Dane z badania L-MIND obejmowały pacjentów z populacji ogólnej, leczonych w 2. linii, natomiast dane z badania ALYCANTE pacjentów z szybkimi nawrotami. Zgodnie z oczekiwanymi rezultatami zarówno krzywa PFS oraz OS dla pacjentów z szybkimi nawrotami (badanie ALYCANTE) jest niższa niż dane dla pacjentów z

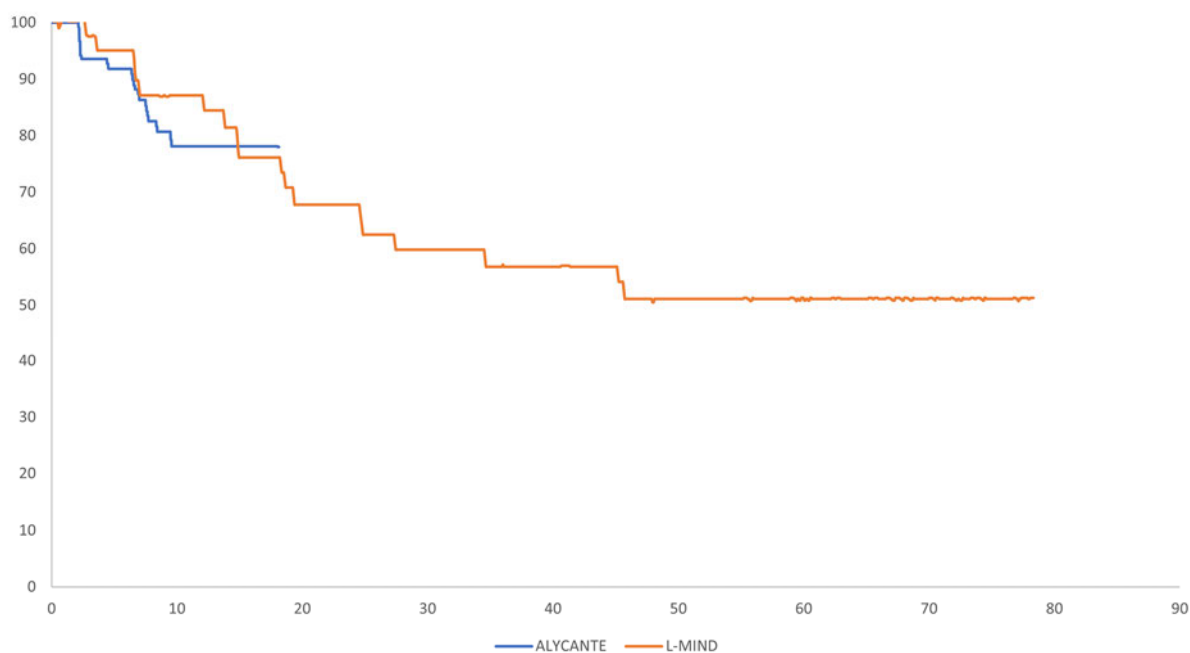
populacji ogólnej. W związku z powyższym wybór krzywej z badania ALYCANTE najlepiej odzwierciedla dane niezbędne do przeprowadzenia analizy w wybranej populacji docelowej.

Porównanie krzywej PFS oraz OS z badania ALYCANTE z danymi z badania L-MIND przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 8.
Krzywa PFS – badania ALYCANTE i L-MIND



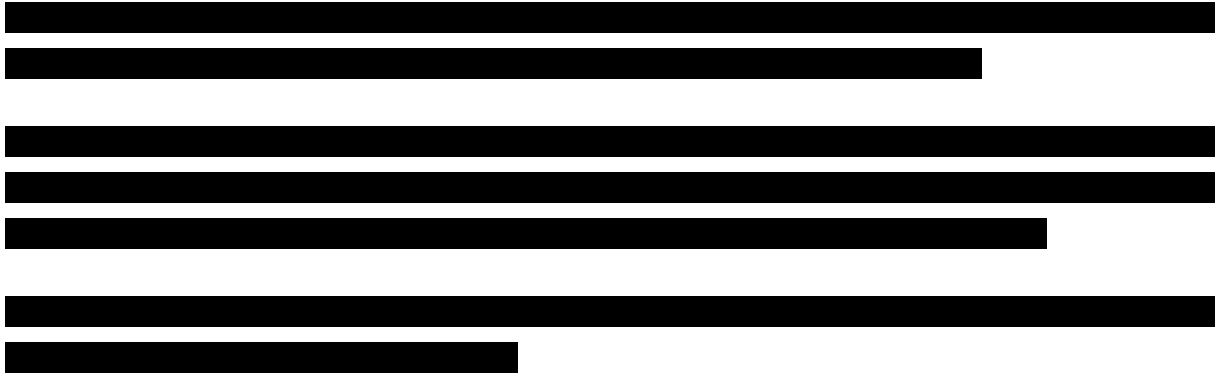
Wykres 9.
Krzywa OS - badania ALYCANTE i L-MIND



7. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI

AXI-CEL vs TAF+LEN



AXI-CEL vs POLA+BR

Poniżej przedstawiono wyniki kliniczne dla AXI-CEL w populacji docelowej oraz wyniki kliniczne dla POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii (populacja szersza i mniej obciążona niż populacja docelowa):

- AXI-CEL w populacji docelowej:
 - Mediana PFS: 11,8 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 49%,
 - OS w 12 miesiącu: 78%,
 - ORR: 92%.
- POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii:
 - Mediana PFS: 11,5 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 60%,
 - OS w 12 miesiącu: 70%
 - ORR: 74% [2].

Szczegółowe zestawienie efektywności AXI-CEL i POLA+BR znajduje się w opisie analizy klinicznej [2].



WNIOSKI KOŃCOWE



AXI-CEL to wysoce skuteczna opcja terapeutyczna w bardzo obciążonej i źle rokującej populacji pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem po 1. linii leczenia, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

8. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model matematyczny. 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 ALYCANTE oraz 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 z badania ALYCANTE dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym. 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. Krzywe przeżycia dla TAF + LEN zostały określone na podstawie krzywych AXI-CEL oraz median PFS i OS z badania L-MIND dla subpopulacji pacjentów z szybkim nawrotem.
- W przypadku porównania z POLA+BR ze względu na brak dostępnych danych pozwalających na ocenę skuteczności tej interwencji ograniczono się do zestawienia wyników zdrowotnych przedstawianych w badaniach klinicznych oraz zestawienia kosztów terapii.
- 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.
- Udziały leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia ustalono w oparciu o [REDACTED]
- W analizie nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych ze względu na zbliżoną częstość występowania AE stopnia ≥ 3 ogółem w ramieniu AXI-CEL, TAF+LEN oraz POLA+BR [2]. Ponadto ze względu na potencjalny stosunek wielkości kosztów zdarzeń niepożądanych do pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie należy się spodziewać, że ich uwzględnienie w obliczeniach miałoby znikomy wpływ na wyniki analizy.

9. 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 nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*)
- i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego jako komparatory dla AXI-CEL w analizowanej populacji pacjentów wskazano tafasytamab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i polatuzumab wedotyiny skojarzony z bendamustyną i rytuksymabem. W analizie klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie AXI-CEL ze zdefiniowanymi komparatorami. Również przeprowadzenie porównania pośredniego na bazie aktualnie dostępnych dowodów naukowych nie było możliwe. W analizie klinicznej zestawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii (tzw. porównanie naiwne). Do oceny efektywności AXI-CEL posłużyły wyniki badania ALYCANTE przeprowadzonego w populacji docelowej niniejszej analizy.

Dla TAF+LEN odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej (L-MIND) obejmujące pacjentów leczonych w ≥ 2 linii DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT, a zatem w populacji szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym. W badaniu zaprezentowano wyniki dla analizowanej w raporcie populacji docelowej. Tabelaiczne zestawienie wyników leczenia wskazuje na możliwą przewagę AXI CEL nad schematem TAF + LEN w populacji pacjentów z szybkim nawrotem po 1. linii leczenia. W grupie AXI CEL w porównaniu z grupą TAF + LEN uzyskano dłuższą medianę PFS (11,8 vs 9,1 mies.) oraz wyższy odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (92% vs 50%). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, niepełne raportowanie danych dla populacji docelowej w badaniu L-MIND oraz różne okresy obserwacji w badaniach L-MIND i ALYCANTE niemożliwe było wnioskowanie o ewentualnych różnicach pomiędzy AXI-CEL a TAF + LEN. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia statystycznej analizy porównawczej, analizę ekonomiczną przeprowadzono jako analizę konsekwencji kosztów. Dokładne odzwierciedlenie konsekwencji zdrowotnych dla analizowanych interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2]. W celu spełnienia formalnych wymagań co do analiz

farmakoekonomicznych, w ramach obliczeń wyznaczono wartości QALY i CUR dla AXI-CEL i TAF+LEN. Ze względu na brak przeprowadzonej analizy porównawczej w analizie uwzględniono takie same efekty terapeutyczne mierzone w PFS i OS dla AXI-CEL i TAF+LEN, odzwierciedlone wynikami badania ALYCANTE zarówno dla AXI-CEL, jak i dla TAF+LEN. Postępowanie takie wydaje się uzasadnione w świetle wyników analizy klinicznej, biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych.

Niebagatelne znaczenie w oszacowaniu kosztów leczenia mają również koszty kolejnej linii leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu AXI-CEL w 2 linii leczenia DLBCL u pacjentów z populacji docelowej nastąpi przesunięcie kosztów w czasie – aktualnie rozważana terapia finansowana jest ze środków publicznych w 3. i kolejnej linii leczenia. W konsekwencji pacjenci, którzy aktualnie mogą dostać terapię AXI-CEL w 3. i kolejnej linii leczenia, będą mogli zastosować tę terapię na wcześniejszym etapie. Jednocześnie, w przypadku zastosowania TAF+LEN w 2 linii leczenia, istnieje istotna pula pacjentów, którzy stosują AXI-CEL na późniejszym etapie, co będzie generowało wysokie koszty leczenia kolejnej linii w ramieniu TAF+LEN. Należy podkreślić, że program lekowy uniemożliwia zastosowanie terapii AXI-CEL u pacjentów, u których była ona wykorzystana wcześniej.

Poniżej przedstawiono wyniki kliniczne dla AXI-CEL w populacji docelowej oraz wyniki kliniczne dla POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii (populacja szersza i mniej obciążona niż populacja docelowa):

- AXI-CEL w populacji docelowej:
 - Mediana PFS: 11,8 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 49%,
 - OS w 12 miesiącu: 78%,
 - ORR: 92%.
- POLA + BR dotyczące pacjentów leczonych w 2. linii:
 - Mediana PFS: 11,5 miesięcy,
 - PFS w 12 miesiącu: 60%,
 - OS w 12 miesiącu: 70%
 - ORR: 74% [2].

Należy podkreślić, że wyniki badania L-MIND wskazują, że efekty zdrowotne uzyskiwane w populacji pacjentów leczonych w 2. linii z szybkim nawrotem choroby są zdecydowanie niższe, niż wyniki uzyskiwane w ogólnej populacji pacjentów leczonych w drugiej linii. W związku z tym należy spodziewać się, że efekty zdrowotne uzyskiwane w populacji docelowej przy zastosowaniu POLA + BR mogą być niższe, niż cytowane powyżej. Biorąc pod uwagę brak wyników dla POLA + BR w

analizowanej populacji pacjentów, analizę również przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. W tym przypadku odstąpiono od wyznaczenia wielkości QALY i CUR dla POLA + BR, ograniczając się do wyznaczenia kosztów analizowanych interwencji. Konsekwencje kliniczne przedstawiono w postaci wyników badań klinicznych.

Również w przypadku porównania AXI-CEL z POLA+BR dojdzie do przesunięcia kosztów AXI-CEL z trzeciej (lub kolejną) na drugą linię leczenia pacjentów z populacji docelowej. Pozwoli to na skuteczne leczenie pacjentów na wcześniejszym etapie, co może doprowadzić (w świetle dostępnych dowodów naukowych) do uzyskania lepszych efektów zdrowotnych u analizowanych pacjentów.

Podsumowując, pomimo braku dowodów naukowych pozwalających na przeprowadzenie porównania AXI-CEL z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji pacjentów, dostępne dane wskazują, że terapia AXI-CEL może się wiązać z podobnymi efektami zdrowotnymi, co terapia TAF+LEN oraz wyższymi efektami zdrowotnymi niż terapia POLA+BR. Analizując koszty leczenia, należy wziąć pod uwagę nie tylko koszty ponoszone na leczenie pacjentów uwzględnionymi interwencjami, lecz również koszty generowane w dalszym życiu pacjentów, w szczególności koszty kolejnych linii leczenia.

10. Bibliografia

1. ██████████ (2023) Analiza problemu decyzyjnego. Aktykaptagen 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 niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
2. ██████████ (2023) Analiza kliniczna. Aktykaptagen 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 niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
3. EMA assessment report. Minjuvi. Procedure No. EMEA/H/C/005436/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.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. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
6. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F-X, Morschhauser F, Oberic L, Gastinne T, Feugier P, Duléry R, Thieblemont C, Joris M, Jardin F, Choquet S, Casasnovas O, Brisou G, i in. (2023) Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* 29(10):2593–2601.
7. ██████████ (2023) Analiza ekonomiczna. Aktykaptagen 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.
8. 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. .
9. Duell J, Abrisqueta P, Andre M. Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the Phase II L-MIND study. *AACR 2023*; 16 kwiecień 2023.
10. GUS. Trwanie życia - tablice. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> (28.7.2023).
11. ██████████
12. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
13. ██████████
14. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
15. ██████████
16. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, Cheng P, Ramsey SD. (2018) Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *Journal of Medical Economics* 21(12):1238–1245.
17. Lin VW, Jiang Y, Chuang LH. P889 Health Utilities for Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma (R/R-LBCL): Ad Hoc Analysis From an Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) Safety Management Study. *The 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*; 20 marzec 2018; Lisbon, Portugal. .
18. Huntington SF, Svoboda J, Doshi JA. (2015) Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. *J Clin Oncol* 33(13):1467–1474.

19. Sullivan PW, Ghushchyan V. (2006) Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 26(4):410–420.
20. (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).
21. Charakterystyka produktu leczniczego Yescarta (aktykaptagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf (30.5.2023).
22. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych>.
23. Charakterystyka produktu leczniczego Minjuvi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf (20.7.2023).
24. [REDACTED]
25. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, Muñoz J, Farooq U, Meerten T van, Reagan PM, Sureda A, i in. (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 386(7):640–654.
26. Charakterystyka produktu leczniczego Uromitexan. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6943/characteristic>.
27. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Accord. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf.
28. Charakterystyka produktu leczniczego Kymirah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymirah-epar-product-information_pl.pdf (7.6.2023).
29. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.
30. 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 programu lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarządzenie-175_2023_DGL.
31. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 7/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43113/>.
32. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (18.4.2024).
33. 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.
34. 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>.
35. Aktykaptagen 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.
36. 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).
37. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (16.5.2023).
38. 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).
39. 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).
40. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych 122-PN-2023 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/861887> (22.4.2024).

41. 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).
42. 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).
43. Postępowanie: Dostawa leków programowych, onkologicznych, płynów infuzyjnych i innych produktów leczniczych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/778980> (31.8.2023).
44. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych dla Szpitala Wielospecjalistycznego im. dr. Ludwika Błażka w Inowrocławiu - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/776875> (31.8.2023).
45. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/772569> (31.8.2023).
46. 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).
47. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych i z programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/748565> (31.8.2023).
48. Postępowanie nr ZP/3/ZCO/2024: Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/879286> (22.4.2024).
49. 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 niedokrwiłości, padaczce i u pacjentów wymagających tlenoterapii. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=60640576> (22.4.2024).
50. 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).
51. Dostawa produktów leczniczych (Części 1-84) .Platforma Marketplanet. Dostęp: <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/95228/details> (1.9.2023).
52. 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).
53. 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.
54. 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/>.
55. 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).
56. 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).
57. 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).
58. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW 25 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/778276> (1.9.2023).
59. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, Camus V, Poullot E, Gaulard P, Veresezan L, Itti E, Becker S, Carvalho M, Dupuis J, Le Bras F, Lemonnier F, Roulin L, El Gnaoui T, i in. (2021) Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 62(9):2161–2168.
60. 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>.

61. 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).
62. 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).
63. 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).
64. 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).
65. 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).
66. 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).
67. Numer postępowania 5/PN/2023 Dostawa produktów farmaceutycznych do apteki szpitalnej. Dostęp: <https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/pn/zamojskiszpital/demand/notice/public/111493/details> (22.4.2024).
68. 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).
69. Postępowanie: (DFP.271.121.2023.AMW) Dostawa produktów leczniczych. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/813311> (31.10.2023).
70. Postępowanie: ZP-23-124UN DOSTAWA LEKÓW 46 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/810324> (31.10.2023).
71. Postępowanie: NZZ/50/P/23 - Dostawa produktów leczniczych w zakresie programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/793838> (31.10.2023).
72. 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).
73. 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).
74. 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).
75. 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).
76. 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).
77. PN-45/23/TM Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/coi.warszawa/public/postepowanie?postepowanie=42016970> (31.10.2023).
78. Zamówienia publiczne - Szpital Wojewódzki Koszalin. Dostęp: <https://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-ogolne-srodki-spozywcze-specjalnego-przeznaczenia-suplementy-diety-oraz-wyroby-medyczne-3/1749> (1.9.2023).
79. 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).
80. 12/23 – Dostawa produktów leczniczych. POSTĘPOWANIE NR Z84/31599. Dostęp: https://hospital.logintrade.net/zapytania_email,120543,30af207d9b0d9b70b81d9c347c6d31f8.html (1.9.2023).
81. 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).
82. Dostawy leków onkologicznych oraz różnych. Numer Postępowania Postępowanie nr 75/ZP.261.38-A.2022. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrszow/public/postepowanie?postepowanie=34088895> (8.8.2023).
83. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby pacjentów COZL - 4 części. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711218> (1.9.2023).
84. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL - 7 części. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/760692> (1.9.2023).

85. 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).
86. 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).
87. 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).
88. 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).
89. Dostawa produktów farmaceutycznych. D-24/N/23. Dostęp: <https://mssw.ezamawiajacy.pl/pn/mssw/demand/notice/public/95924/details> (5.9.2023).
90. 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).
91. Postępowanie: NZZ/17/P/23 - Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/747309> (5.9.2023).
92. 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).
93. Postępowanie: 17/PN/ZP/D/2023 Dostawa produktów farmaceutycznych - programy lekowe - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/740914> (5.9.2023).
94. 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).
95. 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).
96. 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).
97. Dostawa produktów leczniczych dla UCK 15/PN/2023. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=41135516> (5.9.2023).
98. Dostawa produktów leczniczych dla UCK. 15/PN/2023. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=41135516> (6.9.2023).
99. 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).
100. SZP/1/2023 Dostawa leków biologicznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711536>.
101. COZL/DZP/AK/3411/PN-146/22 Dostawa leków różnych na potrzeby COZL. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711189>.
102. 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).
103. 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).
104. 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,eae3f73b62950b6d912dfeeaf2a67e2c.html (6.9.2023).
105. Dostawy produktów leczniczych. 2022/S 248-724434. Dostęp: <https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/56c73d7c-291c-4e34-ac37-a5cce1b9bc9c> (6.9.2023).
106. 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).
107. Postępowanie: Sukcesywne dostawy leków refundowanych LA.280.19.2022 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/707845> (6.9.2023).

108. 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).
109. Postępowanie: D10.251.90.G.2022 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH - CYTOSTATYKÓW Z PROGRAMÓW LEKOWYCH - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/703104> (6.9.2023).
110. 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).
111. Postępowanie: 1/TP/ZP/D/2023 - Dostawy leków z programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711646> (6.9.2023).
112. 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).
113. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW 50 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/698610> (6.9.2023).
114. Dostawy produktów leczniczych III. DZP/63/PN/2022. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=38115430> (6.9.2023).
115. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH I W CHEMIOTERAPII-POSTĘPOWANIE UZUPEŁNIAJĄCE - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/768412> (1.9.2023).
116. Postępowanie: Dostawa leków onkologicznych i wspomagających. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/747598> (1.9.2023).
117. 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).
118. 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).
119. 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).
120. 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).
121. 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).
122. Postępowanie: Dostawa leków cytostatycznych i z programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/748565> (1.9.2023).
123. 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).
124. 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).
125. SmartPZP. Dostawa leków różnych dla podmiotów leczniczych województwa podkarpackiego. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=40789696> (19.5.2023).
126. Postępowanie: Dostawy produktów farmaceutycznych, postępowanie: LAS-245-PN/120-2022.AP - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/719259> (19.5.2023).
127. Postępowanie: LEKI, SUBST. RECEPTUROWE III - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/758835> (19.5.2023).
128. 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).
129. 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).

130. SmartPZP. Dostawa produktów leczniczych - 21 zadań. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spsk1/public/postepowanie?postepowanie=41620064> (19.5.2023).
131. Platforma Marketplanet. Dostawa leków. Dostęp: <https://zozmswiakatowice.ezamawiajacy.pl/pn/zozmswiakatowice/demand/notice/public/82307/details> (19.5.2023).
132. Postępowanie: DOSTAWA LEKÓW 34 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/779897> (1.9.2023).
133. 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).
134. 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).
135. 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).
136. Postępowanie ZP-23-208UN: DOSTAWA LEKÓW 80 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/863929> (22.4.2024).
137. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (17.5.2023).
138. 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.
139. 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/>.
140. 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.
141. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 117/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1944/Zarządzenie-117_2023_DGL (17.5.2023).
142. 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.
143. 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/>.
144. 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.
145. 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.
146. 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. *Pharmacoecoon Open* 6(3):367–376.
147. 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.
148. 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.

149. 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.
150. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE, Johnston PB, Glass B, Crotta A, Montheard S, Previtali 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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).
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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*.
165. 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*.
166. 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.
167. 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>.

168. 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>.
169. 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>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Zestawienie wybranych punktów końcowych dotyczących efektywności analizowanych interwencji	18
Tabela 2.	Charakterystyka pacjentów uwzględniona w analizie	22
Tabela 3.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji (PFS) – badanie ALYCANTE	23
Tabela 4.	Krzywe OS dla AXI-CEL i TAF + LEN przyjęte w analizie	26
Tabela 5.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego (OS) – badanie ALYCANTE	26
Tabela 6.	Krzywe OS dla AXI-CEL i TAF + LEN przyjęte w analizie	28
Tabela 7.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2022) – dane przyjęte w analizie podstawowej	30
Tabela 8.	Wartości użyteczności przyjęte w 2L DLBCL ASCT	32
Tabela 9.	Wartości użyteczności przyjęte w analizie	34
Tabela 10.	Odsetek pacjentów w ramieniu AXI-CEL, u których naliczany jest koszt	34
Tabela 11.	Dawkowanie AXI-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków w ramach premedykacji	35
Tabela 12.	Dawkowanie TAF + LEN	36
Tabela 13.	Dawkowanie POLA + BR	37
Tabela 14.	38
Tabela 15.	38
Tabela 16.	39
Tabela 17.	39
Tabela 18.	40
Tabela 19.	Rozkład schematów chemoimmunoterapii –	40
Tabela 20.	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	41
Tabela 21.	Dawkowanie chemoimmunoterapii – schematy uwzględnione w niniejszej analizie	42
Tabela 22.	Dawkowanie TISA-CEL, chemioterapii limfodeplecyjnej oraz leków w ramach premedykacji	43
Tabela 23.	Dawkowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	44
Tabela 24.	Dawkowanie TAF + LEN	44
Tabela 25.	45
Tabela 26.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	46
Tabela 27.	Wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w roku 2024	47
Tabela 28.	Koszt pobrania limfocytów T	47
Tabela 29.	Koszt cyklofosfamidu na podstawie Obwieszczenia MZ	48
Tabela 30.	Cena cyklofosfamidu i fludarabiny - przetargi	48
Tabela 31.	Koszt cyklofosfamidu – cena realna z serwisu IkarPro	49
Tabela 32.	Koszty cyklofosfamidu i fludarabiny za mg – dane przyjęte w analizie	49
Tabela 33.	Koszt cyklofosfamidu i fludarabiny stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®	50
Tabela 34.	Koszt podania chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Yescarta®	50
Tabela 35.	Całkowity koszt stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej	50
Tabela 36.	Koszt deksametazonu na podstawie Obwieszczenia MZ	51

Tabela 37.	Koszt deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych NFZ z bazy IKAR	51
Tabela 38.	Cena deksametazonu - przetargi	52
Tabela 39.	Koszty deksametazonu za mg – dane przyjęte w analizie	53
Tabela 40.	Koszt całkowity chemioterapii pomostowej z zastosowaniem deksametazonu	53
Tabela 41.	Liczba 2-tygodniowych cykli chemioterapii pomostowej z zastosowaniem schematu R-GEMOX – badanie ALYCANTE	53
Tabela 42.	Ceny oksaliplatyny na podstawie Obwieszczenia MZ	53
Tabela 43.	Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.	54
Tabela 44.	Koszt oksaliplatyny – cena realna / mg – IkarPro	54
Tabela 45.	Koszty rytuksymabu, gemcytabiny i oksaliplatyny za mg – dane przyjęte w analizie	55
Tabela 46.	Koszt schematu R-GEMOX stosowanego w ramach chemioterapii pomostowej przed podaniem produktu Yescarta®	55
Tabela 47.	Koszt podania chemioterapii pomostowej przed podaniem produktu Yescarta®	55
Tabela 48.	Całkowity koszt stosowania chemioterapii pomostowej	56
Tabela 49.	Koszt związany z podaniem AXI-CEL	57
Tabela 50.	Koszt związany z podaniem AXI-CEL – koszt jednorazowy w momencie infuzji	57
Tabela 51.	Cena tafasytamabu na podstawie Obwieszczenia MZ	58
Tabela 52.	Koszt TAF w kolejnej linii na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	58
Tabela 53.	Koszt TAF – cena realna z serwisu IkarPro	58
Tabela 54.	Koszt tafasytamabu za mg – dane przyjęte w analizie	59
Tabela 55.	Ceny lenalidomidu na podstawie Obwieszczenia MZ	59
Tabela 56.	Koszt lenalidomidu na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.	62
Tabela 57.	Ceny lenalidomidu - przetargi	62
Tabela 58.	Koszt lenalidomidu – cena realna z serwisu IkarPro	62
Tabela 59.	Koszt lenalidomidu za mg – dane przyjęte w analizie	64
Tabela 60.	Koszt schematu TAF+LEN na cykl	64
Tabela 61.	Jednostkowy koszt podania tafasytamabu	65
Tabela 62.	Koszt podania tafasytamabu na cykl	65
Tabela 63.	Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji TAF+LEN	66
Tabela 64.	Koszty monitorowania pacjenta po podaniu TAF+LEN uwzględnione w analizie	66
Tabela 65.	Koszt polatuzumabu wedotyny na podstawie Obwieszczenia MZ	67
Tabela 66.	Cena polatuzumabu wedotyny - przetargi	67
Tabela 67.	Koszt polatuzumabu wedotyny na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	68
Tabela 68.	Koszt polatuzumabu wedotyny – cena realna / mg – IkarPro	68
Tabela 69.	Koszt bendamustyny na podstawie Obwieszczenia MZ	69
Tabela 70.	Cena bendamustyny - przetargi	69
Tabela 71.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ – dane za styczniu 2024 r.	70
Tabela 72.	Koszt bendamustyny – cena realna / mg – IkarPro	70
Tabela 73.	Koszt jednostkowe POLA + BR – dane przyjęte w analizie	70
Tabela 74.	Koszt schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną na cykl	71
Tabela 75.	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	71
Tabela 76.	Koszt podania schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną na cykl	71
Tabela 77.	Ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ	73
Tabela 78.	Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – dane za styczeń 2024 r.	75
Tabela 79.	Ceny leków - przetargi	75
Tabela 80.	Ceny leków – cena realna / mg – IkarPro	79
Tabela 81.	Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie	81
Tabela 82.	Koszty schematów chemoimmunoterapii na cykl	82
Tabela 83.	Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii w postaci iniekcji	83
Tabela 84.	Koszty podania leków dla schematów chemoimmunoterapii na cykl	83

Tabela 85.	Średni koszt terapii chemoimmunoterapii w kolejnej linii leczenia.....	83
Tabela 86.	Koszt jednostkowe POLA + BR – dane przyjęte w analizie.....	84
Tabela 87.	Jednostkowy koszt podania POLA + BR.....	84
Tabela 88.	Koszt schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną.....	84
Tabela 89.	Koszt podania schematu polatuzumabu wedotyny z rytuksymabem oraz bendamustyną.....	84
Tabela 90.	Koszt TISA-CEL na podstawie Obwieszczenia MZ.....	85
Tabela 91.	Cena TISA-CEL - przetargi.....	85
Tabela 92.	Koszt TISA-CEL na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych).....	85
Tabela 93.	Koszt TISA-CEL – cena realna / mg – IkarPro.....	86
Tabela 94.	Koszt jednostkowy TISA-CEL przyjęty do dalszych analiz.....	86
Tabela 95.	Pozostałe koszty związane z infuzją TISA-CEL w kolejnej linii.....	86
Tabela 96.	Koszt AXI-CEL w kolejnej linii na podstawie Obwieszczenia MZ.....	87
Tabela 97.	Cena AXI-CEL w kolejnej linii - przetargi.....	87
Tabela 98.	Koszt AXI-CEL w kolejnej linii na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych).....	87
Tabela 99.	Koszt AXI-CEL – cena realna z serwisu IkarPro.....	87
Tabela 100.	Koszt jednostkowy AXI-CEL w kolejnej linii przyjęty do dalszych analiz.....	88
Tabela 101.	Pozostałe koszty związane z infuzją AXI-CEL w kolejnej linii.....	88
Tabela 102.	Koszt jednostkowe TAF + LEN – dane przyjęte w analizie.....	88
Tabela 103.	Jednostkowy koszt podania TAF + LEN.....	88
Tabela 104.	Średni koszt terapii TAF + LEN w kolejnej linii leczenia.....	89
Tabela 105.	Koszty radioterapii konsolidującej.....	89
Tabela 106.	Średni koszt świadczenia zakwaterowania przy radioterapii uwzględniający koszt leczenia radioterapią jako produkt dosumowany.....	90
Tabela 107.	Koszt radioterapii konsolidującej uwzględniony w analizie.....	90
Tabela 108.	Koszt przeprowadzenia ASCT.....	90
Tabela 109.	Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT.....	91
Tabela 110.	Koszt przeprowadzenia allo-SCT.....	91
Tabela 111.	Koszt allo-SCT.....	92
Tabela 112.	Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL – 1. rok.....	93
Tabela 113.	Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL – kolejne lata.....	93
Tabela 114.	Koszty monitorowania pacjenta po infuzji AXI-CEL uwzględnione w analizie.....	94
Tabela 115.	Jednostkowe koszty monitorowania pacjenta po infuzji TAF+LEN.....	95
Tabela 116.	Koszty monitorowania pacjentów leczonych TAF+LEN uwzględnione w analizie.....	95
Tabela 117.	Koszty monitorowania pacjenta leczonego polatuzumabem wedotyny.....	95
Tabela 118.	Koszt monitorowania pozostałych terapii w kolejnych liniach.....	96
Tabela 119.	28-dniowe koszty monitorowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.....	96
Tabela 120.	Średnie 28-dniowe koszty monitorowania kolejnych linii leczenia.....	96
Tabela 121.	Średni koszt monitorowania kolejnych linii leczenia.....	98
Tabela 122.	Koszty jednostkowe opieki terminalnej.....	98
Tabela 123.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie.....	99
	100
	100
	101
	101
	101
	102
	102
	102
	103
	104

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 140.

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 dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
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. 2.9
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.3, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdz. 5
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. 2.4
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. 2.5
§ 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. 10

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 141).

Tabela 141.
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 142.
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 143.

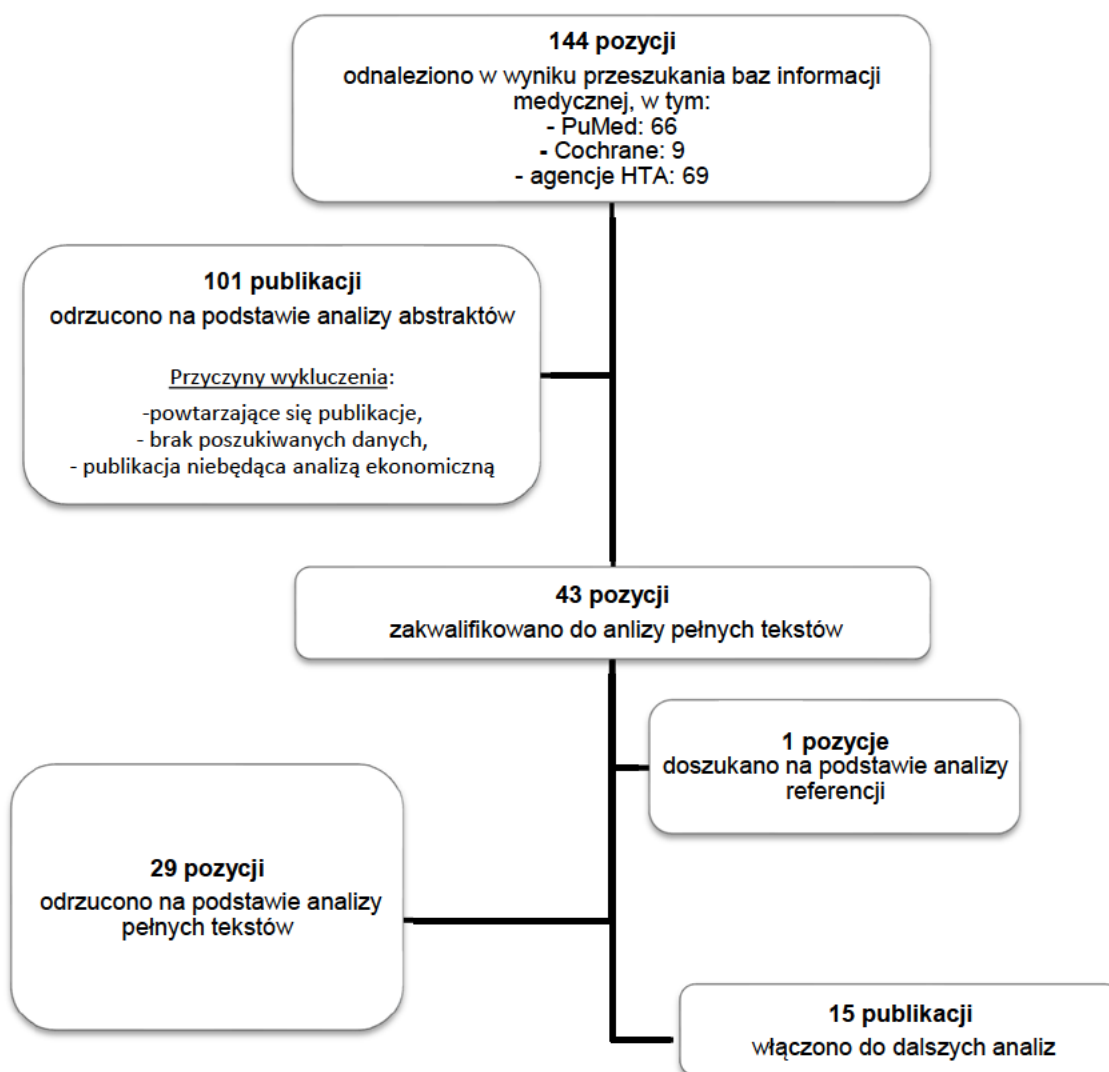
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

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



A.1.2. Użyteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

+		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Lp.	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Data rozpoczęcia leczenia	Data zakończenia leczenia	Leczenie
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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 149.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki	Stopa dyskontowa
Whittington 2019 (USA) [156]	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	<p>Dożywotni horyzont, wartości w zależności od sposobu modelowania krzywych przeżycia:</p> <p>Różnica w LY AXI-CEL vs Chemioterapia: 1,89 - 5,82</p> <p>Różnica w QALY AXI-CEL vs Chemioterapia: 1,52 - 4,90</p> <p>LY</p> <p>AXI-CEL 3,58 - 13,45 (niezdyskontowane) 2,83 - 9,19 (zdyskontowane)</p> <p>Chemioterapia 0,96 - 4,73 (niezdyskontowane) 0,94 - 3,37 (zdyskontowane)</p> <p>QALY</p> <p>AXI-CEL 2,69 - 11,12 (niezdyskontowane) 2,07 - 7,62 (zdyskontowane)</p> <p>Chemioterapia 0,57 - 3,83 (niezdyskontowane) 0,55 - 2,72 (zdyskontowane)</p> <p>ICUR 82 400 - 230 900 USD/QALY (perspektywa płatnika publicznego)</p>	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) [157]	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) [16]	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) [158]	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) [159]	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) [160]	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) [161]	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) [162]	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) [163]	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) [164]	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) [165]	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) [166]	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) [167]	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) [168]	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) [169]	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