

## **ANALIZA EKONOMICZNA**



# **ZANUBRUTYNIB (BRUKINSA®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO CHŁONIAKA STREFY BRZEŻNEJ**

Wersja 1.0



## HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 12.03.2024

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej do warunków polskich

[REDACTED] analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1. WPROWADZENIE</b> .....	<b>13</b>
1.1. Cel.....	13
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	14
<b>2. METODYKA</b> .....	<b>17</b>
2.1. Technika analityczna .....	17
2.2. Struktura modelu .....	19
2.3. Populacja docelowa.....	20
2.4. Porównywane interwencje .....	20
2.5. Perspektywa analizy .....	21
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	21
2.7. Efekty zdrowotne .....	21
2.8. Koszty.....	22
2.9. Instrument dzielenia ryzyka .....	24
2.10. Dyskontowanie .....	24
2.11. Korekta połowy cyklu.....	24
2.12. Próg opłacalności .....	25
2.13. Analiza wrażliwości.....	25
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE</b> .....	<b>28</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	28
3.2. Efektywność interwencji .....	29
3.3. Bezpieczeństwo.....	50
3.4. Śmiertelność naturalna.....	51
3.5. Użyteczności .....	52
3.6. Dawkowanie .....	56
3.7. Względna intensywność dawki.....	63
3.8. Koszty.....	64
<b>4. WYNIKI</b> .....	<b>96</b>
4.1. Wyniki zdrowotne .....	96
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS .....	97
4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości – analiza użyteczności kosztów .....	100

<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>109</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	109
5.2. Wyniki – analiza użyteczności-kosztów .....	112
5.3. Wyniki – analiza konsekwencji-kosztów .....	119
5.4. Podsumowanie .....	121
<b>6. WALIDACJA .....</b>	<b>124</b>
6.1. Walidacja wewnętrzna .....	124
6.2. Walidacja konwergencji .....	124
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	124
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....</b>	<b>125</b>
<b>8. OGRANICZENIA .....</b>	<b>127</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>129</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>132</b>
<b>11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....</b>	<b>137</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>142</b>
<b>ANEKS A. ....</b>	<b>145</b>
A.1. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS .....	145
A.2. Strategie wyszukiwania .....	168
A.3. Odpłatność dla substancji czynnych uwzględnionych w analizie.....	173

## Indeks skrótów

<b>ACA</b>	Akalabrutynib
<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AIC</b>	Informacyjne Kryterium Akaike ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AUC</b>	Pole pod krzywą ( <i>Area Under the Curve</i> )
<b>BEND + M</b>	Schemat bendamustyną + metyloprednizolon
<b>BIC</b>	Bayesowskie Kryterium Informacyjne ( <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLB</b>	Chlorambucyl
<b>COP</b>	Schemat cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
<b>CP</b>	Schemat cyklofosfamid + prednizon
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>FCR</b>	Schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

<b>FL</b>	Chłoniak grudkowy ( <i>Follicular Lymphoma</i> )
<b>FLU</b>	Fludarabina
<b>G-CSF</b>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów ( <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i> )
<b>GDP + RTX + G-CSF</b>	Schemat gemcytabina + deksametazon + cisplatyna + rytuksymab + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HMRN</b>	<i>Haematological Malignancy Research Network</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IBR</b>	Ibrutynib
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IVE + RTX</b>	Schemat rytuksymab + epirubicyna + mesna + etopozyd + ifosfamid
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>K-M</b>	Krzywa Kaplana-Meiera
<b>LY</b>	Lata życia ( <i>Life Years</i> )
<b>MAIC</b>	Metoda porównania pośredniego z dostosowaniem ( <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MZL</b>	Chłoniak strefy brzeżnej ( <i>Marginal Zone Lymphoma</i> )
<b>NHL</b>	Chłoniak nieziarniczy ( <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PET</b>	Pozytonowa tomografia emisyjna ( <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PrL</b>	Program Lekowy
<b>PSM</b>	Model czasu podzielonego ( <i>Partitioned-Survival Model</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>R-CHOP</b>	Schemat rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
<b>R-COP</b>	Schemat rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RDI</b>	Względna intensywność dawki ( <i>Relative Dose Intensity</i> )
<b>RM</b>	Rezonans magnetyczny
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>RTX+BEND</b>	Schemat rytuksymab + bendamustyna
<b>RTX+C</b>	Schemat rytuksymab + cyklofosfamid
<b>RTX+CLB</b>	Schemat rytuksymab + chlorambucyl
<b>RTX+LEN</b>	Schemat rytuksymab + lenalidomid
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
<b>SoC</b>	Standard postępowania ( <i>Standard of Care</i> )
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa

<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia ( <i>Time to Treatment Discontinuation</i> )
<b>VD</b>	Schemat bortezomib + deksametazon
<b>VCD</b>	Schemat bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
<b>VEN + RTX</b>	Schemat wenetoklaksu + rytuksymab
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>ZAN</b>	Zanubrutynib



# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

## ■ Metodyka

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę dla porównań: ZAN vs SoC, ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Natomiast dla porównania ZAN vs ACA przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [1].

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model matematyczny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywnym horyzoncie czasowym. Model został zaadaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulacje ceny progowej. Dodatkowo model uzupełniono o porównania z SoC oraz ACA. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Efektywność ZAN w zakresie krzywych PFS, OS oraz TTD zaczerpnięto z modelu oryginalnego. Badania MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 są badaniami jednoramiennymi oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo ZAN. W związku z tym na potrzeby porównania ZAN z rozważanymi komparatorami konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich. W ramach analizy uwzględniono:

- porównania ZAN vs SoC, ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX metodą MAIC w oparciu o dane z badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 (skuteczność ZAN), [REDACTED]
- porównanie ZAN vs ACA w postaci zestawienia kosztów oraz efektów zdrowotnych w oparciu o dane z badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 (skuteczność ZAN) oraz ACE-LY-003 (skuteczność ACA).

W ramach badania klinicznego MAGNOLIA zebrane zostały dane dotyczące jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L. W badaniu zebrano dane pozwalające na oszacowanie wartości

użyteczności w stanie przed progresją choroby oraz spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich, zastosowano polskie normy użyteczności zgodnie z publikacją Golicki 2019 [2]. W badaniu MAGNOLIA nie raportowano danych, na podstawie których możliwe było określenie wartości użyteczności dla stanu zdrowia po progresji choroby. W związku z tym wartość ta została określona w oparciu o dostępne dane literaturowe. W modelu globalnym uwzględniono możliwość skorygowania wartości użyteczności o wiek pacjenta. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób współtowarzyszących wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjenta uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym, koszty monitorowania stanu pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia, koszty monitorowania stanu pacjenta po progresji choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto, że nie dochodzi do współpłacenia za leki przez pacjentów, a zatem wyniki z obu perspektyw (NFZ + pacjent oraz NFZ) są tożsame. Analizę przeprowadzono [REDACTED] horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywnotniemu. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

## ■ Wyniki

### Wyniki zdrowotne

#### Wyniki analizy użyteczności-kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Wyniki analizy konsekwencji-kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

## Wyniki ekonomiczne

### Wyniki analizy użyteczności-kosztów

W przypadku porównania z SoC oraz IBR oszacowane wartości są niższe od przyjętego progu opłacalności, natomiast dla porównania z RTX oszacowana wartość jest wyższa od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł).

W przypadku porównania z SoC oraz IBR oszacowane wartości są niższe od przyjętego progu opłacalności, natomiast dla porównania z RTX oszacowana wartość jest wyższa od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł).

### Wyniki analizy konsekwencji-kosztów

## Wnioski końcowe

Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS wskazują, że:

- terapia ZAN jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z terapią SoC – oszacowane wskaźniki ICER oraz ICUR są poniżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności (190 380 zł),
- terapia ZAN nie jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z terapią RTX – oszacowane wskaźniki ICER oraz ICUR są powyżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności,

- terapia ZAN jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z terapią IBR – oszacowane wskaźniki ICER oraz ICUR są poniżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności,
- w dożywotnym horyzoncie czasowym koszt uzyskania roku życia oraz koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością przy zastosowaniu ZAN jest niższy niż przy zastosowaniu ACA.



# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (analiza problemu decyzyjnego (APD), rozdz. 4.3).

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

### POPULACJA

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD [3]).

### INTERWENCJA

Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

### KOMPARATORY

Standard postępowania (SoC, ang. *standard of care*), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. rytuksymab w monoterapii (RTX) lub w skojarzeniu z bendamustyną (RTX+BEND) lub chlorambucylem (RTX+CLB) lub cyklofosfamidem (RTX+C) lub lenalidomidem (RTX+LEN) lub schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon)) lub ibrutynib w monoterapii (IBR) lub akalabrutynib w monoterapii (ACA).

### PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),

- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [3].

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Jak wskazano wyżej (rozdz. 1.1) komparatorem w analizie jest standard postępowania (SoC) definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie lub ibrutynib lub akalabrutynib.

Niniejsza analiza bazuje na wynikach analizy klinicznej [4], w której przedstawiono:

- wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*) dla:
  - ZAN (dane z połączonych badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) vs SoC ██████████ ██████████,
  - ZAN (dane z połączonych badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) vs RTX ██████████ ██████████,
  - ZAN (dane z połączonych badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) vs IBR ██████████ ██████████,
- wyniki porównań bez dostosowania w postaci zestawień jakościowych (wyniki zaprezentowane w aneksie do analizy klinicznej).

**Wnioskowanie w analizie klinicznej zostało przeprowadzone w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji na podstawie ██████████**

██████████ dla standardu postępowania łącznie, tj. leczenia w postaci chemioterapii i/lub immunoterapii (██████████ ██████████ ██████████).

**Pozostałe porównania zostały zaprezentowane w analizie klinicznej uzupełniająco.**

Wyniki analizy klinicznej dla porównania głównego, po dopasowaniu populacji badań MAGNOLIA / BGB-3111-AU-003 oraz populacji ██████████

██████████ Również wyniki analiz dodatkowych zarówno dla porównania ZAN vs IBR, jak i ZAN vs RTX wskazały, że ZAN w porównaniu do komparatorów ██████████ (Tabela 2).

Wyniki dla porównania z ACA wymienionego w ramach standardu postępowania wśród pacjentów z MZL w Polsce dostępne są wyłącznie w postaci zestawienia (porównania naiwnego) wyników.

**Tabela 1.**  
Wyniki MAIC dla porównania ZAN vs SoC / terapie oparte na RTX – dane z analizy klinicznej

Scenariusz w analizie klinicznej	HR [95% CI]	
	PFS	OS
MODEL PODSTWOWY – ZAN vs SoC [MAGNOLIA + BGB-003 ██████████]	██████████	██████████
ANALIZA WRAŻLIWOSCI – ZAN vs Terapia oparta na RTX [MAGNOLIA + BGB-003 vs ██████████]	██████████	██████████

**Tabela 2.**  
Wyniki MAIC dla porównań dodatkowych (ZAN vs IBR, ZAN vs RTX) – dane z analizy klinicznej

Porównanie	HR [95% CI]	
	PFS	OS
ZAN vs IBR	██████████	██████████
ZAN vs RTX	██████████	██████████

Mając na uwadze dostępność dowodów naukowych, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono następujące porównania:

- ZAN vs SoC w oparciu o wyniki MAIC dla porównania głównego analizy klinicznej,
- ZAN vs IBR w oparciu o wyniki MAIC porównania dodatkowego analizy klinicznej,
- ZAN vs RTX w oparciu o wyniki MAIC porównania dodatkowego analizy klinicznej oraz
- ZAN vs ACA w oparciu o wyniki zestawienia prezentowanego w analizie klinicznej.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń analizę dla porównań: ZAN vs SoC, ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Natomiast dla porównania ZAN vs ACA przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [1].

**Tabela 3.**  
**Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań**

<b>Porównanie</b>	<b>Metodyka analizy</b>
ZAN vs SoC	Analiza użyteczności kosztów
ZAN vs IBR	Analiza użyteczności kosztów
ZAN vs RTX	Analiza użyteczności kosztów
ZAN vs ACA	Analiza konsekwencji kosztów



## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównań z SoC, RTX oraz IBR przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności, natomiast dla porównania z ACA w formie analizy kosztów-konsekwencji. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model matematyczny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

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

Analizę ekonomiczną dla porównania ZAN vs ACA przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach. W wariantcie I wyznaczono koszt terapii dla leczonego pacjenta w zadanym czasie terapii (1 rok), a przedstawione wyniki dotyczyły wyłącznie kosztów leczenia (analiza kosztów). W wariantcie II wyniki wyznaczono dla dożywotnego horyzontu czasowego, a konsekwencje w zakresie efektów zdrowotnych oraz kosztów modelowano w oparciu o ekstrapolowane krzywe z odpowiednich badań klinicznych (rozdz. 3.2). W scenariuszu tym oszacowano zarówno wyniki dotyczące kosztów terapii, jak i uzyskanych efektów zdrowotnych, a także wyznaczone na ich podstawie współczynniki CUR. Ze względu na dużą heterogeniczność badań pomiędzy badaniami dla ZAN a badaniami dla ACA nie wyznaczono wyników inkrementalnych.

## 2.2. Struktura modelu

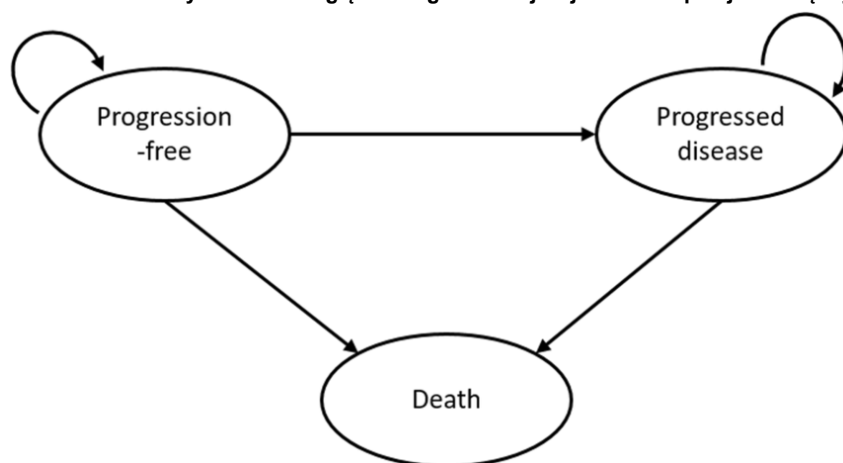
Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny, który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulacje ceny progowej. Dodatkowo model uzupełniono o porównania z SoC oraz ACA. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model ekonomiczny został opracowany w programie Microsoft Excel jako model czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*) ze stanami zdrowia (brak progresji, progresja choroby, zgon) zdefiniowanymi zgodnie z szacunkami przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). W dowolnym momencie horyzontu czasowego suma pacjentów znajdujących się w dowolnym stanie zdrowia wynosi 100%.

Stan zdrowia przed progresją choroby uwzględnia pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu interwencji ocenianej lub komparatora. Stan zdrowia po progresji choroby obejmuje pacjentów pozostających przy życiu, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu leczenia podstawowego.

W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przypisywane jest do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu (Wykres 1).

**Wykres 1.**  
Schemat struktury modelu uwzględnionego w niniejszej analizie – przejścia między stanami zdrowia



Odsetek pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono z uwzględnieniem pola pod krzywą (AUC, *area under the curve*) na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) wyznaczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym. W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje

odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty.

W obliczeniach dla krzywych PFS i OS uwzględniono korektę z uwzględnieniem śmiertelności naturalnej - prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej Polski są w każdym cyklu porównywane z prawdopodobieństwami zgonu wynikającymi z przyjętej krzywej OS dla ZAN i komparatorów, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest wyższa z porównywanych wartości.

Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem ZAN determinowany jest krzywą parametryczną określoną dla czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*), natomiast odsetek pacjentów kontynuujących leczenie komparatorami determinowany jest krzywą PFS (brak danych odnośnie czasu trwania leczenia dla komparatorów).

Model został zaimplementowany w programie Microsoft Excel (Office 365). Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności (patrz rozdz. 3.5).

## 2.3. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD [3]).

## 2.4. Porównywane interwencje

W analizie dokonano porównania ZAN z następującymi komparatorami:

- SoC definiowanym jako zbiór terapii najlepiej odwzorowujący standard postępowania z pacjentami z MZL w warunkach polskich,
- IBR,
- ACA oraz
- RTX stosowanym w monoterapii.

Szczegóły odnośnie schematów uwzględnionych w ramach terapii opartej na RTX zaprezentowano w rozdziale 3.8.1.2.

## 2.5. Perspektywa analizy

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku większości leków uwzględnionych w niniejszej analizie nie dochodzi do współpłacenia za leki przez pacjentów (leki finansowane są przez NFZ w ramach programu lekowego, katalogu chemioterapii lub RDTL). Jedynie prednizon, prednizolon, metyloprednizolon oraz deksametazon finansowane są wyłącznie w ramach części A wykazu leków refundowanych (leki dostępne w aptece na receptę). Mając na uwadze wiek pacjentów (patrz rozdz. 3.1) oraz fakt, że koszt zakupu tych leków dla pacjentów w wieku 65 lat i powyżej w całości pokrywa płatnik publiczny [6, 7] w analizie przyjęto, że nie dochodzi do współpłacenia za leki przez pacjentów, a zatem wyniki z obu perspektyw (NFZ + pacjent oraz NFZ) są tożsame.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w [REDACTED] horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywniemu. Dożywni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem zanalizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [5].

Brak jest przesłanek, które uzasadniałyby uwzględnienie w analizie krótszego niż dożywni horyzont czasowy. U większości pacjentów z wykrytym MZL leczenie nie prowadzi do całkowitego wyzdrowienia – chorobę rozpoznaje się w wieku podeszłym, a celem terapii jest uzyskanie remisji, które są częste, lecz krótkotrwałe [3]. Zatem ze względu na charakter analizowanej jednostki chorobowej, im krótszy jest horyzont czasowy analizy, tym większemu zniekształceniu mogą ulec oszacowane koszty oraz efekty leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji i w konsekwencji, tym mniej są wnioski płynące z analizy.

Niemniej jednak, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, w której uwzględniono 10-letni horyzont czasowy (scenariusz HOR).

## 2.7. Efekty zdrowotne

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące efekty kliniczne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),

- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Dane odpowiednie do zasilenia modelu zaczerpnięto z uwzględnionych w analizie klinicznej [4] badań klinicznych:

- MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 dla ZAN,

████████████████████

████████████████████

- ACE-LY-003 dla ACA,

██

Charakterystyka wyżej wymienionych badań została zaprezentowana w analizie klinicznej [4].

Dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały dodatkowo skorygowane z uwzględnieniem przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia, patrz rozdz. 3.4). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2. Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na koszty leczenia, lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY).

W celu określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyniki badania MAGNOLIA oraz dostępne dane literaturowe. Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 3.5.

Porównania: ZAN vs SoC, ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX dokonano metodą MAIC z zastosowaniem względnego efektu leczenia (współczynnik hazardu, HR, ang. *hazard ratio*). Porównanie ZAN vs ACA wykonano w postaci zestawienia kosztów oraz efektów zdrowotnych modelowanych na podstawie niezależnych krzywych przeżycia.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania leczenia w programie lekowym,
- koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym,
- koszty monitorowania stanu pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia,
- koszty monitorowania stanu pacjenta po progresji choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

W analizie nie uwzględniono kosztów kolejnych linii leczenia. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie problemu decyzyjnego [3], u większości pacjentów z wykrytym MZL leczenie nie prowadzi do całkowitego wyzdrowienia, a celem terapii jest uzyskanie remisji, które są częste, lecz krótkotrwałe. Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w oparciu o dostarczony model ekonomiczny,

[REDACTED]

[REDACTED] Wobec powyższego naliczanie przez cały okres przeżycia po progresji choroby średniego kosztu kolejnej linii leczenia powoduje, że w przypadku większości porównań koszt ten będzie naliczany dłużej w przypadku komparatora. Zatem brak naliczania kosztu kolejnej linii z punktu widzenia czasu przeżycia po progresji choroby jest podejściem konserwatywnym. Dodatkowo koszt terapii dostępnych po leczeniu z zastosowaniem ZAN jest relatywnie niski (AKA oraz IBR nie będą stosowane po ZAN) w porównaniu do kosztu ZAN, więc ich uwzględnienie najprawdopodobniej nie wpłynęłoby znacząco na całkowite koszty w ramieniu ZAN.

Warto podkreślić, że w celu możliwie najlepszego odwzorowania przebiegu choroby należy uwzględnić więcej niż jedną kolejną linię leczenia, a przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem tylko jednej kolejnej linii terapii wprowadzałoby dodatkową niepewność wynikającą z przeprowadzonych oszacowań. Na podstawie skuteczności porównywanych terapii dostępnych w otrzymanych modelach nie jest możliwe wyznaczenie przepływu pacjentów będących w stanie po progresji choroby (progresja pomimo zastosowania jednej z porównywanych opcji terapeutycznych) pomiędzy kolejnymi liniami leczenia. Warto podkreślić, że uwzględnienie tylko jednej kolejnej linii leczenia najprawdopodobniej byłoby podejściem niekonserwatywnym z punktu widzenia koszyka terapii dostępnych po zastosowaniu porównywanych interwencji. W przypadku ZAN pacjenci najpewniej będą otrzymywać tańsze opcje terapeutyczne dostępne w ramach katalogu chemioterapii, podczas gdy pacjenci po niepowodzeniu terapii opartej na RTX mają możliwość otrzymania IBR lub ACA, a więc terapii znacznie droższych. IBR oraz ACA w Polsce finansowane są w ramach RDTL, w którym możliwe jest finansowanie leczenia lekami niefinansowanymi ze środków publicznych w danym wskazaniu u pacjentów, u których zostały już wyczerpane wszystkie dostępne do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych [8]. Zatem w Polsce po zastosowaniu ACA lub IBR pacjenci nie mają dostępnych innych opcji aktywnego leczenia poza tymi dostępnymi w ramach RDTL.

Wobec powyższego w niniejszej analizie zdecydowano się nie uwzględniać kosztów kolejnej linii aktywnego leczenia, a pacjentom będącym w stanie po progresji choroby naliczane są dożywotnio wyłącznie koszty monitorowania po progresji choroby opisane w rozdziale 3.8.3.4.

**Tabela 4.**  
**Prognozowana długość życia (wartości zdyskontowane) pacjentów z populacji docelowej analizy**

Parametr	ZAN	RTX	IBR	ACA	SoC
Długość życia bez progresji choroby	■	■	■	■	■
Długość życia po progresji choroby	■	■	■	■	■
Całkowita długość życia	■	■	■	■	■

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

## 2.9. Instrument dzielenia ryzyka



## 2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [1].

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

## 2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni [9]. W związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono korektę połowy cyklu.



## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [10], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2021 r. poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł) [11].

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

## 2.13. Analiza wrażliwości

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

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY, różnica w LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY/LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy

deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań, a w przypadku braku odpowiednich danych, za autorami modeli oryginalnych, przyjęto wartość błędu na poziomie 10% od wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek, powierzchnia ciała, masa ciała) przyjęto rozkład normalny, rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetka kobiet, odsetka pacjentów, u których wystąpią zdarzenia niepożądane oraz intensywności dawkowania przyjęto rozkład beta na odcinku  $[0; 1]$ ; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla średniej liczby świadczeń na cykl oraz parametrów kosztowych uwzględniono rozkład gamma gwarantujący uzyskanie nieujemnych wartości,
- dla współczynników HR uwzględniono rozkład log-normalny przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta;
- dla parametrów krzywych przeżycia, czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu do przerwania leczenia zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelacje między parametrami krzywych; przyjęcie tego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- rozkładu krzywych przeżycia (całkowitego i bez progresji choroby) oraz krzywych czasu do przerwania leczenia w ramieniu ZAN,
- hazardu względnego dla RTX oraz IBR względem ZAN w odniesieniu do przeżycia całkowitego,
- hazardu względnego dla SoC w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby,

- rozkładu krzywych przeżycia (całkowitego i bez progresji choroby) dla ACA,
- użyteczności dla stanu zdrowia po progresji choroby,
- modyfikacji użyteczności ze względu na wiek,
- intensywności dawkowania ZAN,
- rozkładu terapii w ramach SoC,
- czasu do przerwania leczenia ZAN,
- kosztu podania leków doustnych,
- kosztu monitorowania leczenia ZAN,
- kosztu monitorowania pacjenta bez aktywnego leczenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale rozdz. 5.1.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- odsetek kobiet, średni wiek pacjentów (w celu określenia śmiertelności naturalnej pacjentów),
- średnia powierzchnia ciała pacjentów, średnia masa ciała pacjentów (w celu określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w analizie).

Charakterystyka populacji została określona na podstawie danych z analizy łącznej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003. Wykorzystanie danych z badań klinicznych pozwala zachować spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie wynikami klinicznymi (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ZAN) oraz charakterystyką pacjentów, dla których wyniki te zostały uzyskane.

Ze względu na brak informacji z badań klinicznych, średnią masę ciała niezbędną do wyznaczenia dawki czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte-colony stimulating factor*) uwzględnionego w porównaniu z SoC określono w oparciu o dane GUS [12, 13] dla osób z populacji Polski w wieku 60–69 lat.

W celu określenia wpływu przyjętych założeń w zakresie masy i powierzchni ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dla tych parametrów. W obliczeniach przyjęto zakres zmienności równy  $\pm 10\%$ . Wartości przyjęte w analizie zestawiono poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Charakterystyki początkowe populacji docelowej

Parametr	Wariant	Średnia (SE)	Źródło
Wiek [lata]	Analiza podstawowa	██████	Dane dla populacji łącznej z badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003
Odsetek kobiet [%]	Analiza podstawowa	██████	
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Analiza podstawowa	██████	
	Analiza wrażliwości I (scenariusz PC1)	██████	Wartość podstawowa -10%
	Analiza wrażliwości I (scenariusz PC2)	██████	Wartość podstawowa +10%
Masa ciała [kg]	Analiza podstawowa	75,52 (7,55)	GUS [12, 13]
	Analiza wrażliwości I (scenariusz MC1)	67,97	Wartość podstawowa -10%
	Analiza wrażliwości I (scenariusz MC2)	83,07	Wartość podstawowa +10%

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

## 3.2. Efektywność interwencji

Efektywność ZAN w zakresie krzywych PFS, OS oraz TTD zaczerpnięto z modelu oryginalnego. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności ZAN została dokładnie opisana w ramach dokumentu otrzymanego od Zamawiającego [9].

Badania MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 są badaniami jednoramiennymi oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo ZAN. W związku z tym na potrzeby porównania ZAN z rozważanymi komparatorami konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich. W ramach analizy uwzględniono:

- porównania ZAN vs SoC, ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX metodą MAIC w oparciu o dane z badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 (skuteczność ZAN), [REDACTED]
- porównanie ZAN vs ACA w postaci zestawienia kosztów oraz efektów zdrowotnych w oparciu o dane z badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 (skuteczność ZAN) oraz ACE-LY-003 (skuteczność ACA).

Ekstrapolacja krzywych parametrycznych OS, PFS i TTD dla porównywanych schematów leczenia obejmowała następujące kroki:

- ekstrapolację krzywych OS, PFS i TTD dla ZAN: w celu ekstrapolacji danych z połączonych badań MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 autorzy modelu przeprowadzili proces dopasowania krzywych parametrycznych OS, PFS oraz TTD; w analizie uwzględniono sześć ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz gamma; dopasowania modeli do danych z badań dokonano w programie R z wykorzystaniem pakietu *flexsurv* [9],
- ekstrapolację krzywych dla komparatorów:
  - w przypadku SoC, IBR oraz RTX uwzględniono względny efektu leczenia, wyznaczony na podstawie danych z badań [REDACTED],
- w przypadku ACA w ramach prac nad niniejszą analizą przeprowadzono proces dopasowania krzywych parametrycznych OS i PFS na podstawie danych z badania ACE-LY-003; analogicznie jak w przypadku efektywności ZAN w analizie uwzględniono sześć ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz gamma, a dopasowania modeli do danych z badań dokonano w programie R (szczegóły w rozdz. 3.2.3),
- wybór najlepiej dopasowanego rozkładu: najlepiej dopasowany rozkład został zidentyfikowany w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium informacyjne (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), a także wizualną kontrolę dopasowania krzywych; dodatkowo dokonano porównania dopasowanych krzywych z danymi dotyczącymi długoterminowego przeżycia z opublikowanych źródeł danych

oraz walidacji w oparciu o opinie ekspertów (walidacja przeprowadzona przez autorów modelu otrzymanego od Zamawiającego) [9].

### 3.2.1. ZAN

#### PFS

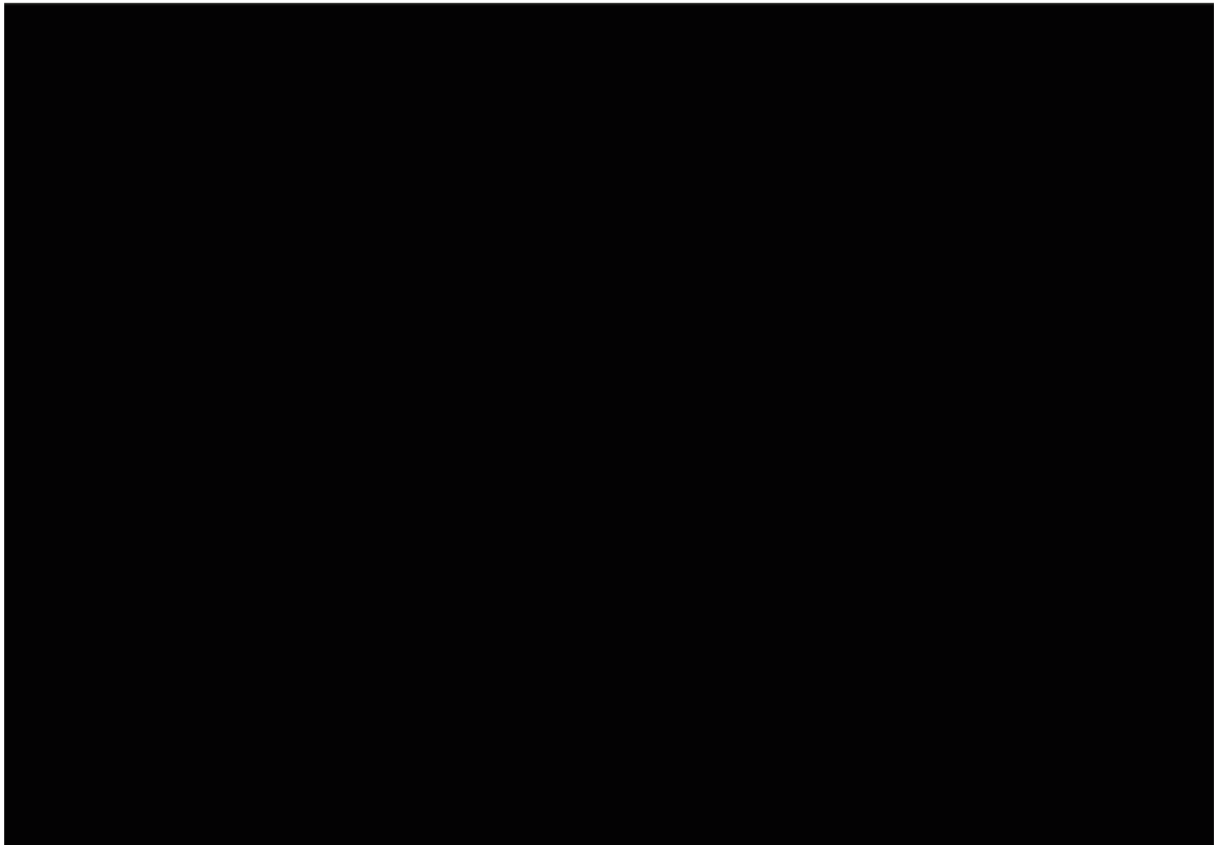
W tabeli poniżej (Tabela 6) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z rozważanych krzywych parametrycznych w ramieniu ZAN otrzymanych na podstawie danych z połączonych badań MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 w odniesieniu do PFS.

**Tabela 6.**  
Statystyki ekstrapolacji PFS dla ZAN – AIC/BIC

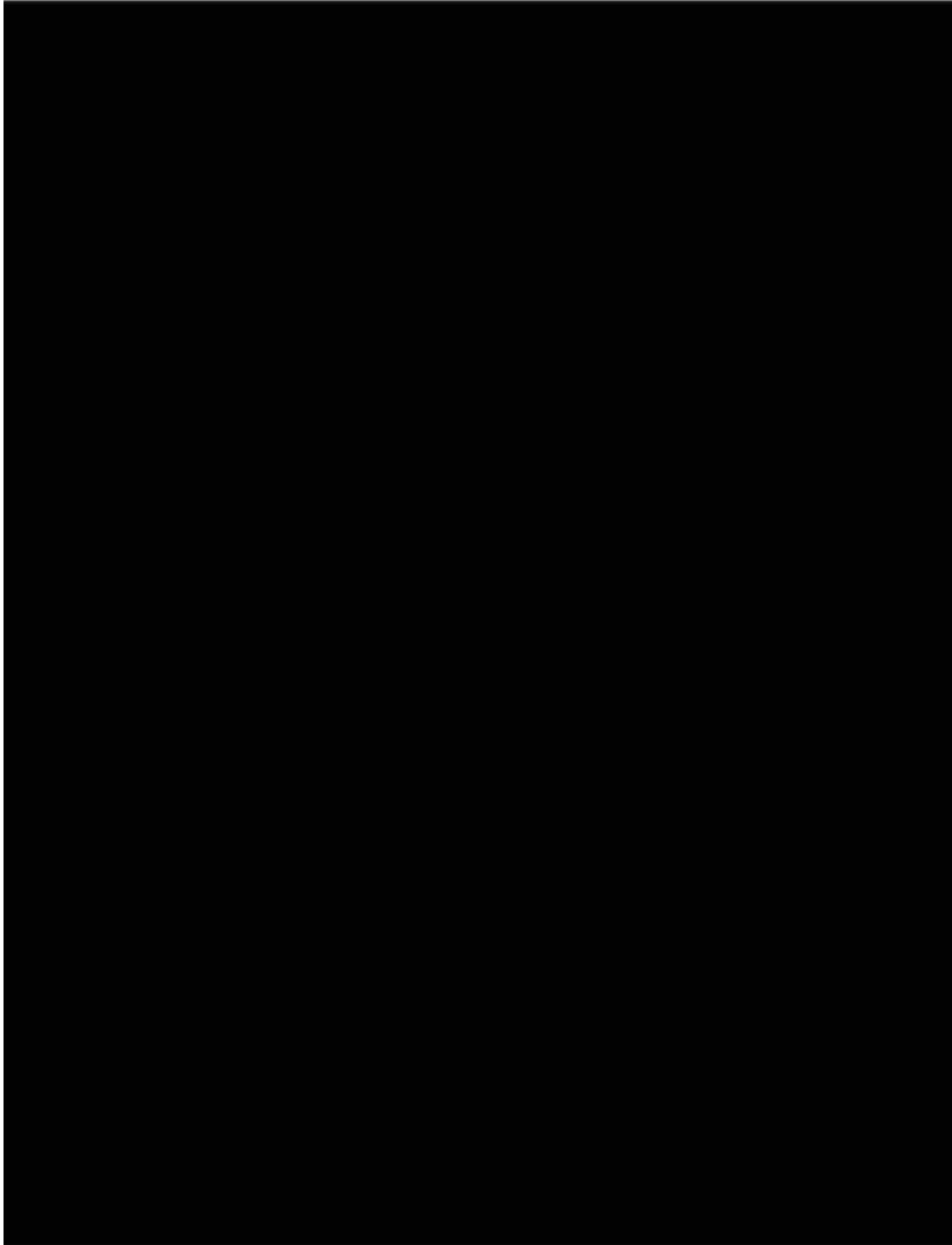
Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Weibulla	████	████
Gompertza	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gamma	████	████

Wszystkie analizowane rozkłady brane pod uwagę w dopasowaniu krzywych PFS do danych z krzywej Kaplana-Meiera (K-M) zostały przedstawione na wykresach poniżej (Wykres 2, Wykres 3). Dodatkowo zaprezentowano również wykresy przedstawiające wykresy funkcji ryzyka dla rozważanych krzywych parametrycznych (Wykres 4).

**Wykres 2.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera PFS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN**



**Wykres 3.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera PFS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN i 95% przedziałami ufności dla dopasowanych modeli**





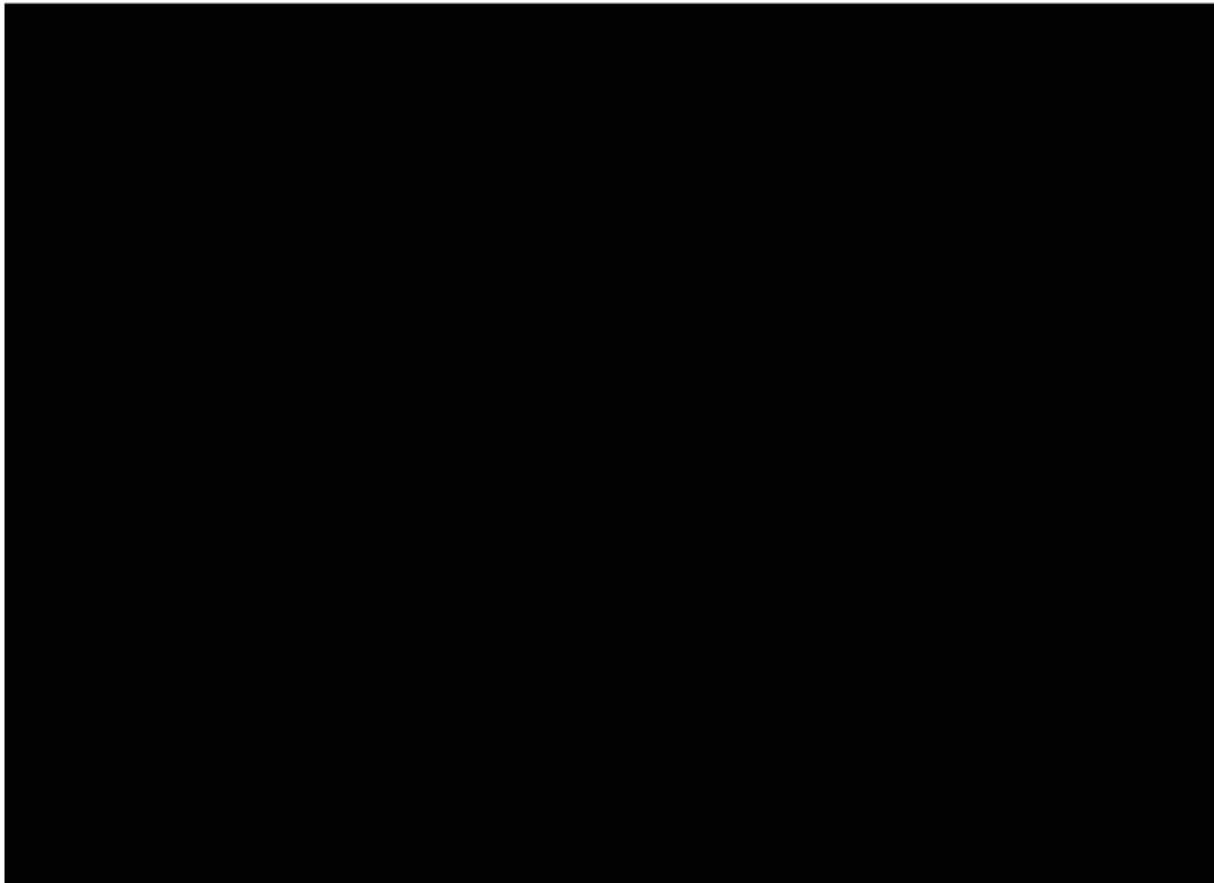


**Tabela 7.**  
**Statystyki ekstrapolacji TTD dla ZAN – AIC/BIC**

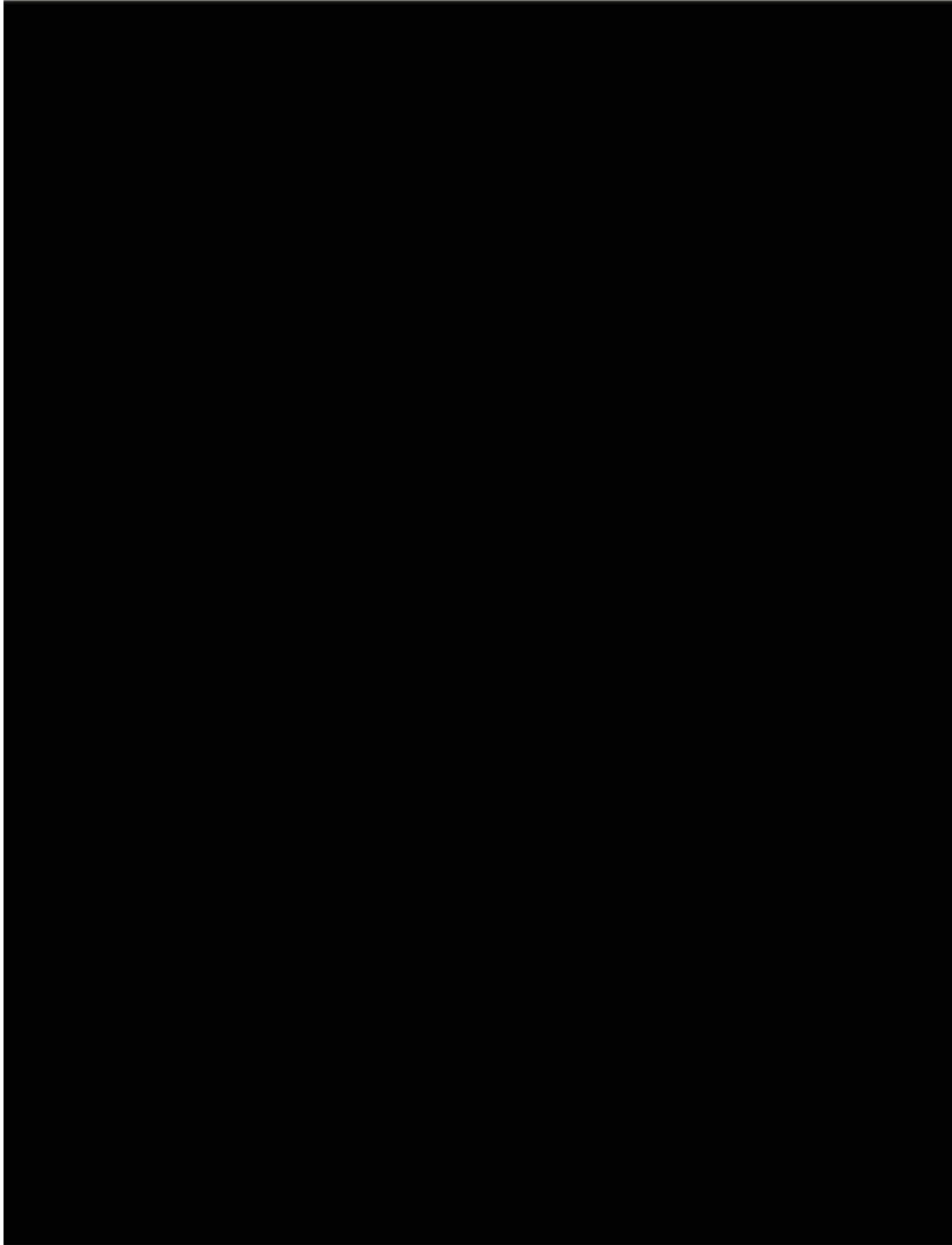
Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	■	■
Weibulla	■	■
Gompertza	■	■
Log-normalny	■	■
Log-logistyczny	■	■
Gamma	■	■

Wszystkie analizowane rozkłady brane pod uwagę w dopasowaniu krzywych TTD do danych z krzywej K-M zostały przedstawione na wykresach poniżej (Wykres 5, Wykres 6). Dodatkowo zaprezentowano również wykresy przedstawiające wykresy funkcji ryzyka dla rozważanych krzywych parametrycznych (Wykres 7).

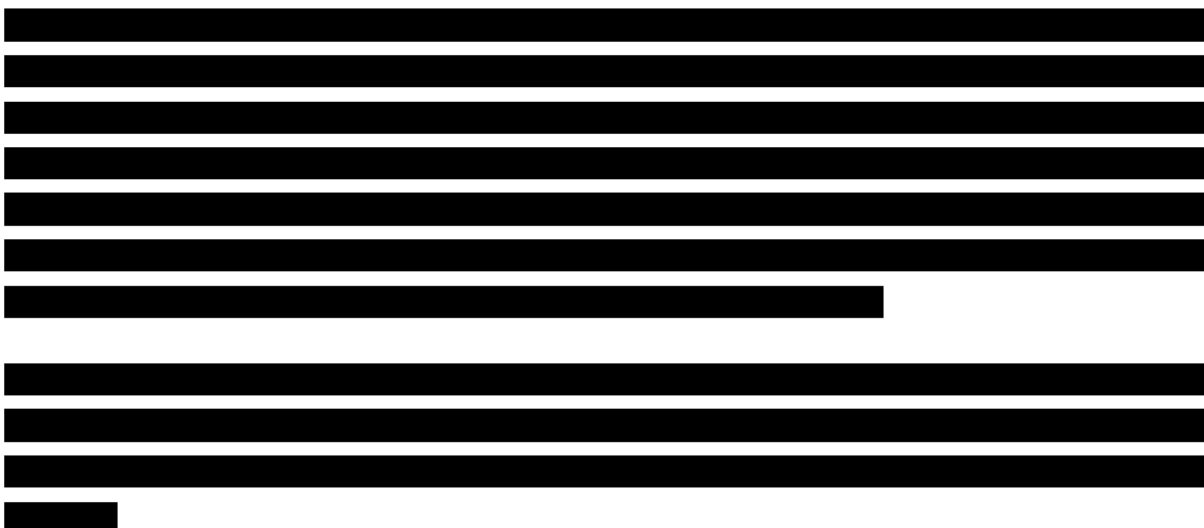
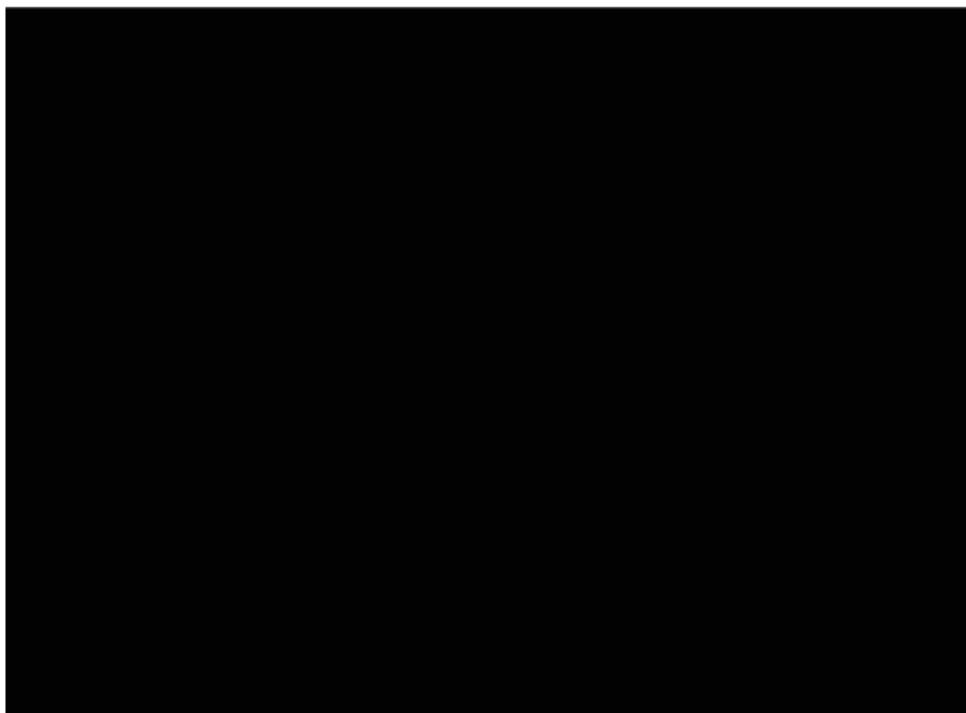
**Wykres 5.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera TTD wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN**



**Wykres 6.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera TTD wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN i 95% przedziałami ufności dla dopasowanych modeli**



**Wykres 7.**  
**Wykresy funkcji hazardu dla rozważanych krzywych parametrycznych w odniesieniu do TTD dla ZAN**



**OS**

W tabeli poniżej (Tabela 8) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z rozważanych krzywych parametrycznych w ramieniu ZAN otrzymanych na podstawie danych z połączonych badań MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 w odniesieniu do OS.

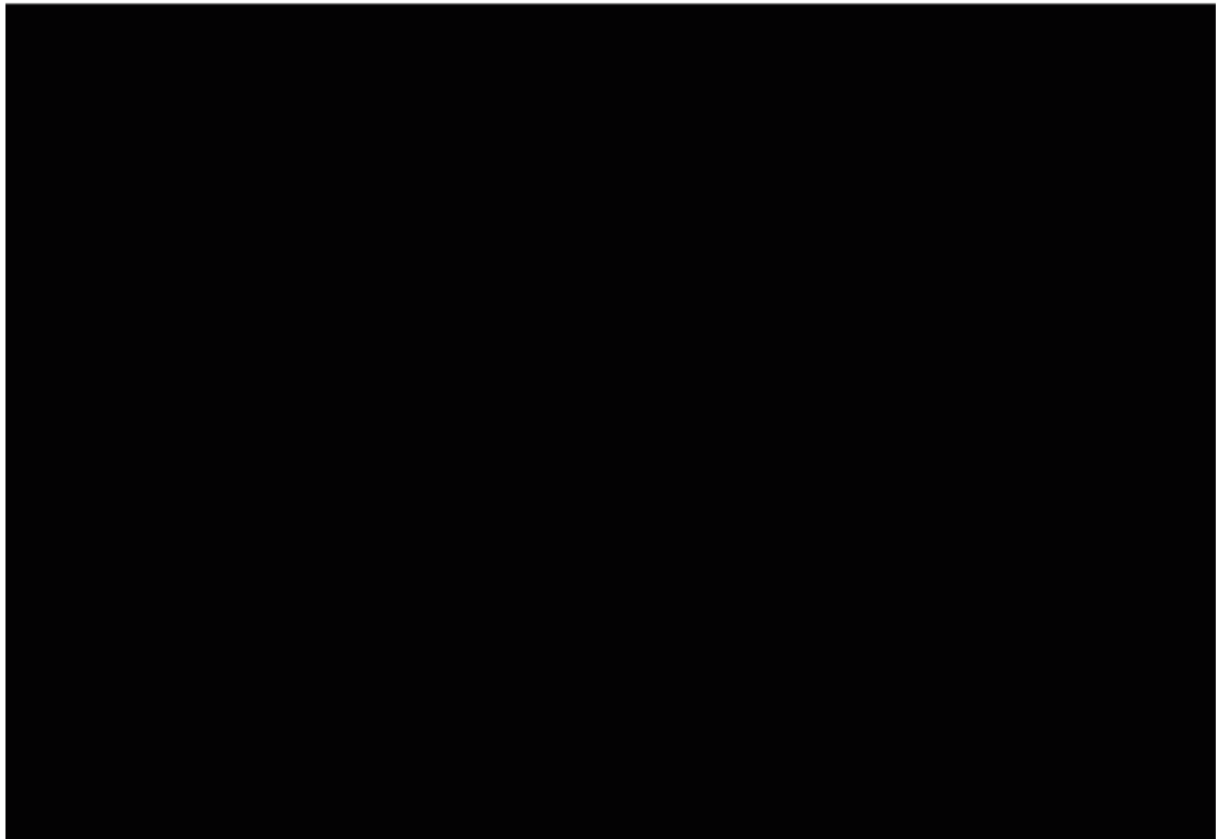
**Tabela 8.**  
**Statystyki ekstrapolacji OS dla ZAN – AIC/BIC**

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	█	█

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	■	■
Gompertza	■	■
Log-normalny	■	■
Log-logistyczny	■	■
Gamma	■	■

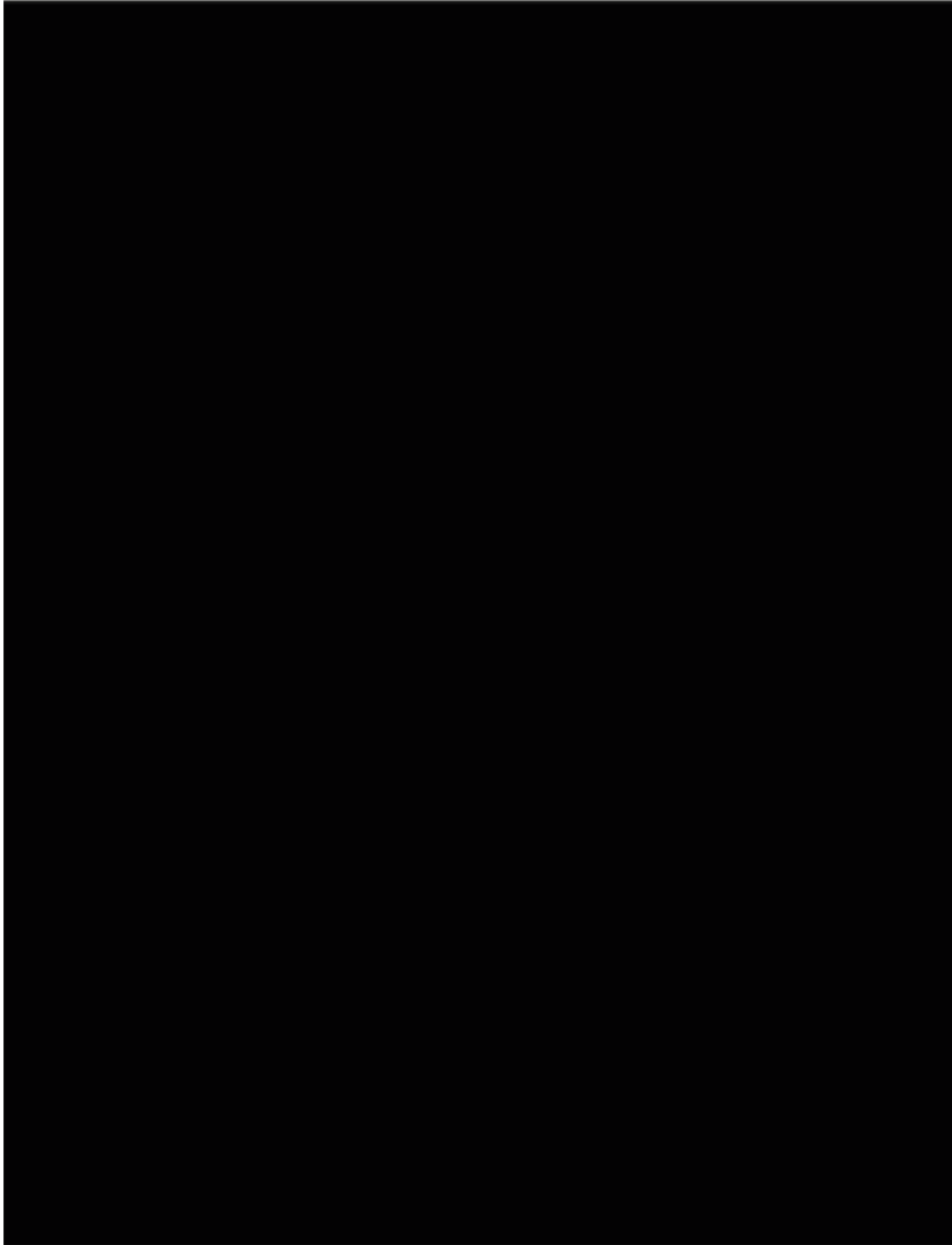
Wszystkie analizowane rozkłady brane pod uwagę w dopasowaniu krzywych OS do danych z krzywej K-M zostały przedstawione na wykresach poniżej (Wykres 8, Wykres 9). Dodatkowo zaprezentowano również wykresy przedstawiające wykresy funkcji ryzyka dla rozważanych krzywych parametrycznych (Wykres 10).

**Wykres 8.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera OS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN**

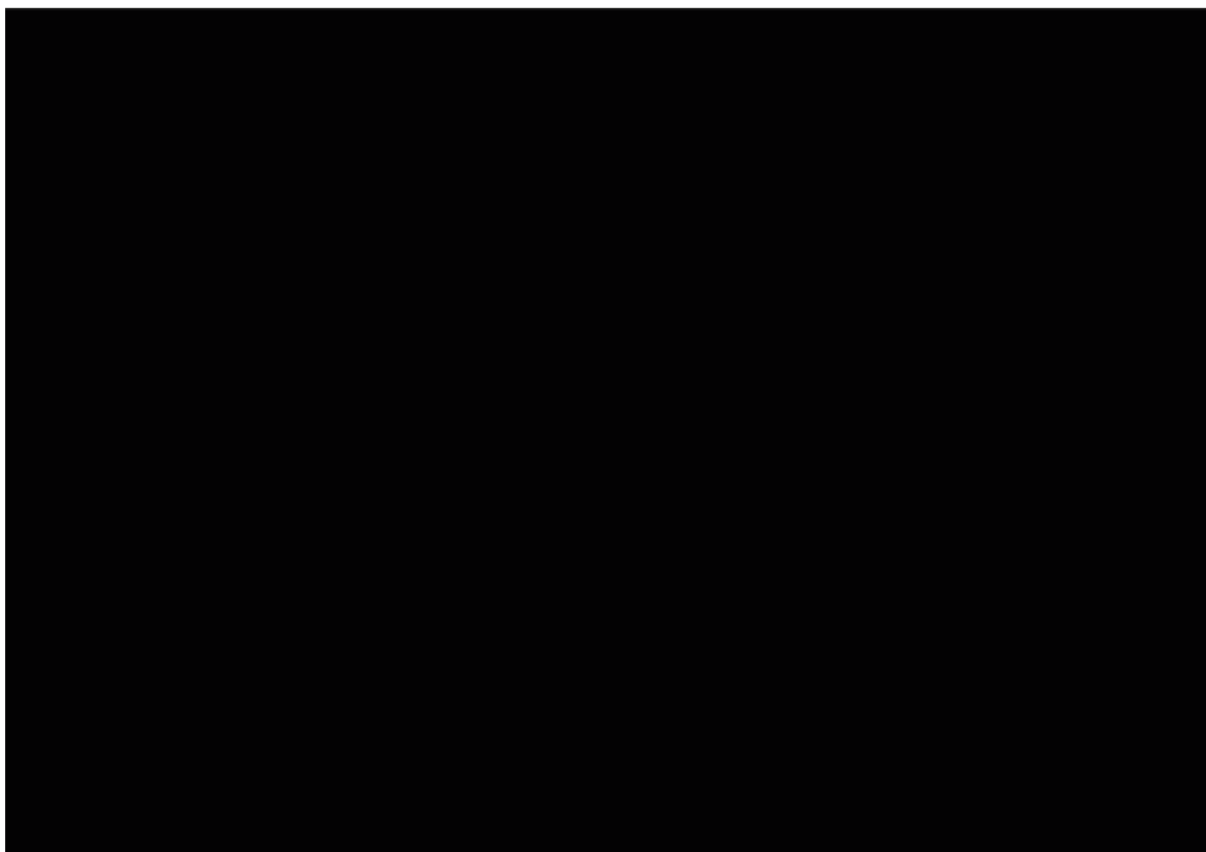


**Wykres 9.**

**Krzywa Kaplana-Meiera OS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN i 95% przedziałami ufności dla dopasowanych modeli**



**Wykres 10.**  
**Wykresy funkcji hazardu dla rozważanych krzywych parametrycznych w odniesieniu do OS dla ZAN**



[Redacted text block]

Warto podkreślić, że pomimo dobrego dopasowania rozważanych krzywych parametrycznych do danych pod względem kryteriów AIC oraz BIA, a także wizualnej oceny wymienione kryteria należy traktować z większą ostrożnością niż w przypadku PFS i TTD ponieważ:

- dane OS w badaniach MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 są niedojrzałe,

[Redacted text block]

Mając na uwadze powyższe, autorzy modelu otrzymanego od Zamawiającego, wyboru krzywej parametrycznej uwzględnionej w ekstrapolacji OS oparli przede wszystkim na walidacji zewnętrznej (patrz. rozdz. 3.2.4).

### 3.2.2. SoC, RTX, IBR

W celu ekstrapolacji krzywych PFS i OS dla SoC, RTX oraz IBR wykorzystano wyniki odpowiednich porównań pośrednich z dostosowaniem typu MAIC w postaci współczynników hazardu (HR) zaprezentowane w przeprowadzonej analizie klinicznej [4].

W celu przeprowadzenia porównań pośrednich z wykorzystaniem metody MAIC dla porównania ZAN vs RTX oraz ZAN vs IBR dane z połączonych badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 zostały dopasowane odpowiednio do danych z badania [REDACTED]

[REDACTED] W celu przeprowadzenia porównania pośredniego dla porównania ZAN vs SoC dane z połączonych badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 zostały dopasowane do danych z [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe informacje odnośnie przeprowadzonych porównań zaprezentowano w analizie klinicznej [4]. W tabeli poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich typu MAIC (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem typu MAIC uwzględnione w analizie

Punkt końcowy	HR [95% CI]		
	ZAN vs SoC	ZAN vs IBR	ZAN vs RTX
PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W obliczeniach uwzględniono odwrócone współczynniki HR względem tych zaprezentowanych w tabeli powyżej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Współczynniki HR uwzględnione w obliczeniach– analiza podstawowa

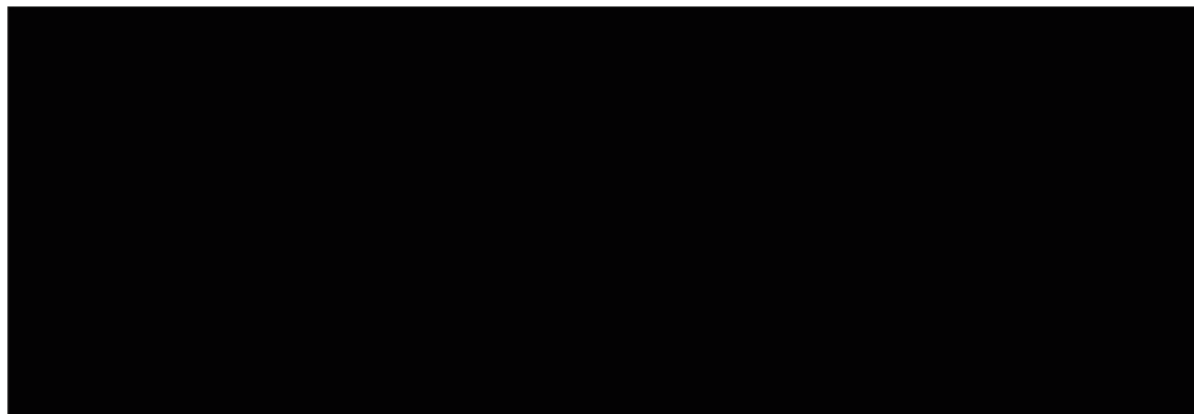
Punkt końcowy	HR [95% CI]		
	SoC vs ZAN	IBR vs ZAN	RTX vs ZAN
PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Na wykresach poniżej (Wykres 11, Wykres 12) zestawiono OS i PFS dla ZAN, SoC, RTX oraz IBR oszacowane na podstawie krzywych dla ZAN i współczynników HR wyszczególnionych powyżej. Na wykresach przedstawiono PFS oraz OS oszacowane na podstawie [REDACTED]

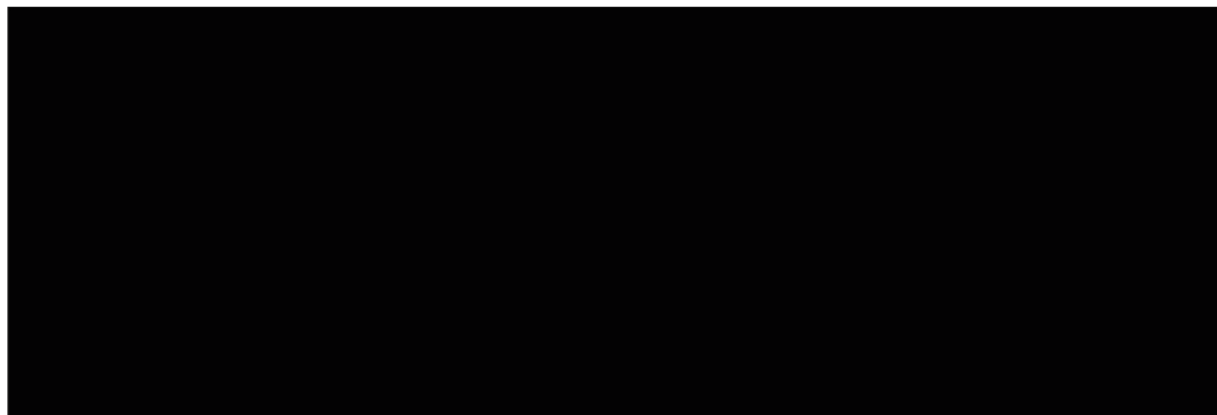
**Wykres 11.**

OS i PFS dla ZAN, SoC, RTX oraz IBR oszacowane na podstawie krzywej wykładniczej dla ZAN i przyjętych współczynników HR



**Wykres 12.**

OS i PFS dla ZAN, SoC, IBR oraz RTX oszacowane na podstawie krzywej log-normalnej dla ZAN i przyjętych współczynników HR



Wyniki porównania ZAN vs SoC zaprezentowane w Tabeli 9 odnoszą się do koszyka terapii SoC złożonego [REDACTED]

[REDACTED] Wobec tego w ramach analizy wrażliwości (scenariusz SoC\_HMRN) dla porównania z SoC przetestowano dostępne wyniki porównania pośredniego uwzględniające [REDACTED] (Tabela 11).

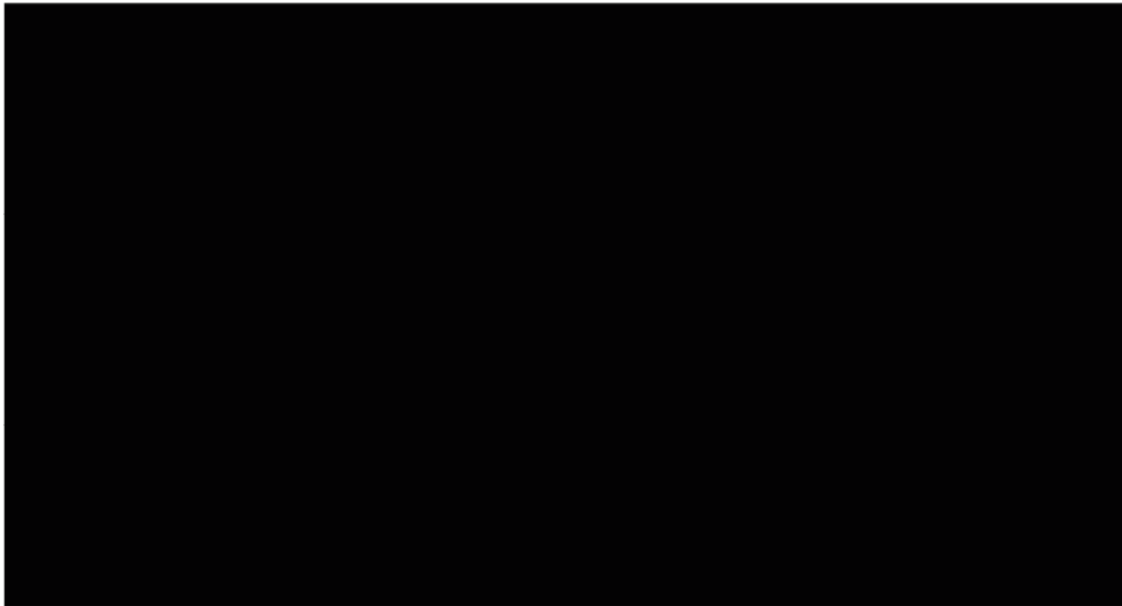


**Tabela 12.**  
**Statystyki ekstrapolacji PFS i OS dla ACA – AIC/BIC**

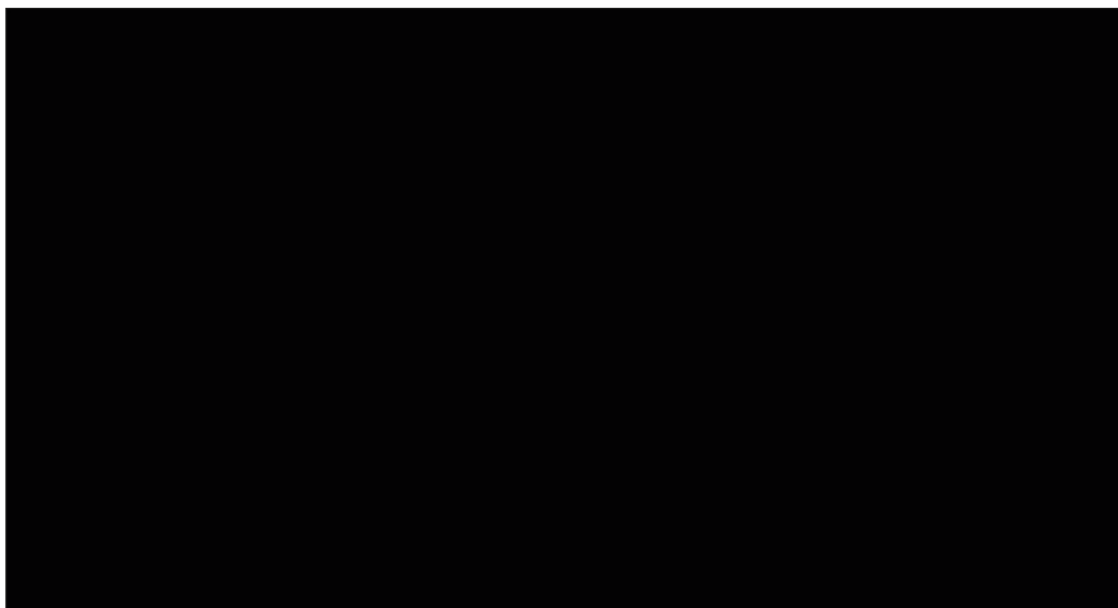
Rozkład	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████

Wszystkie analizowane rozkłady brane pod uwagę w dopasowaniu krzywych PFS i OS do danych z krzywej K-M zostały przedstawione na wykresach poniżej (Wykres 13, Wykres 14).

**Wykres 13.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera PFS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ACA**



**Wykres 14.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera OS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ACA**



[Redacted text block]

### 3.2.4. Walidacja zewnętrzna

[Redacted text block] Mając na uwadze niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz [Redacted text block], wyboru odpowiednich krzywych modelujących OS dla ZAN autorzy modelu globalnego dokonali na podstawie danych z odnalezionej literatury [9]. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku ACA – najlepiej dopasowanymi rozkładami dla OS pod względem kryteriów AIC/BIC są [Redacted text block] przy czym dane z badania ACE-LY-003, na podstawie których dokonano dopasowań, są niedojrzałe.

Autorzy modelu oryginalnego przeanalizowali rzeczywiste dane odnośnie przeżycia całkowitego pochodzące ze [Redacted text block]

Przeżycie całkowite pacjentów z badania oraz odsetki OS po 2, 5 oraz 10 latach zaprezentowano poniżej.

Wykres 15.

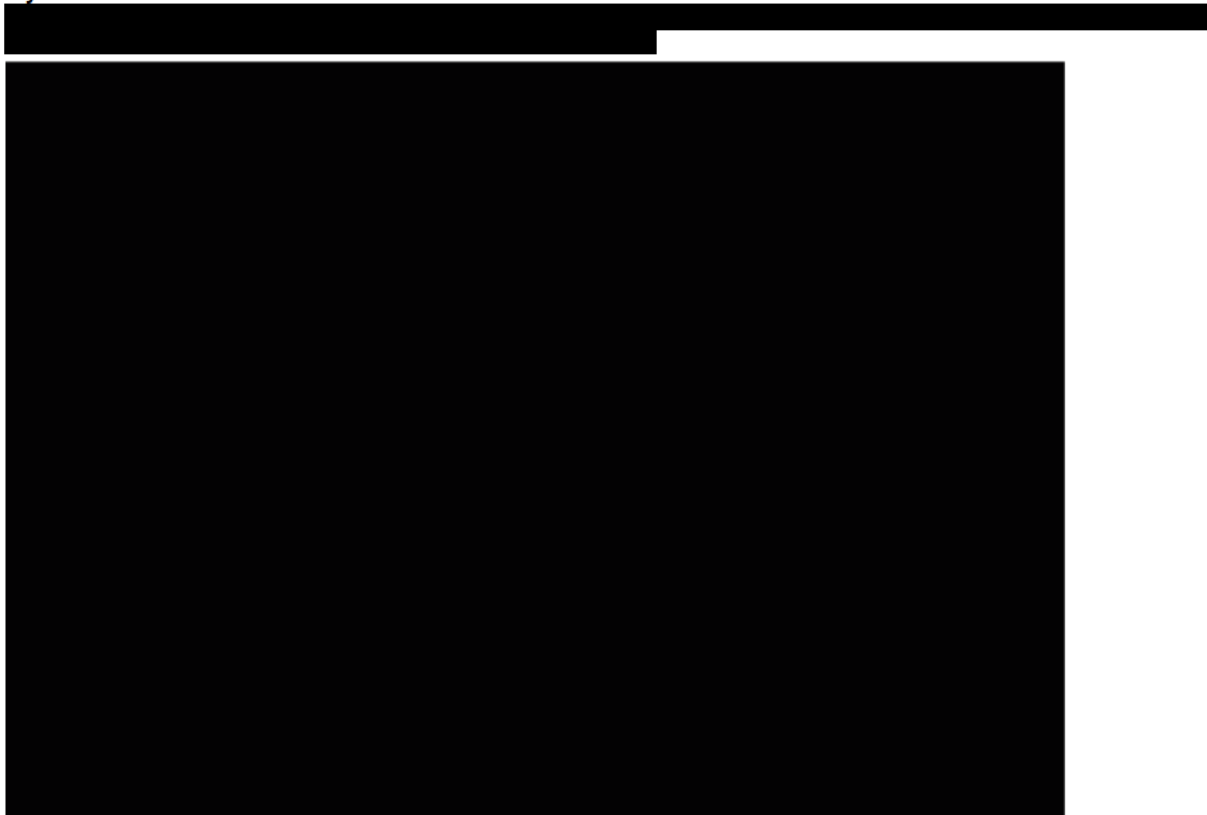


Tabela 13. Odsetki przeżycia całkowitego dla 76 pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL wcześniej leczonych z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 –

Czas	Przeżycie całkowite
2 lata	
5 lat	
10 lat	

W tabeli poniżej przedstawiono OS w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych krzywych parametrycznych rozważanych w niniejszej analizie (Tabela 14). W zestawieniu uwzględniono interwencje uwzględnione przez autorów modelu globalnego (ZAN, RTX, IBR) oraz schematy SoC oraz ACA dodane w ramach dostosowania modelu do warunków polskich.

Tabela 14. OS w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych krzywych parametrycznych rozważanych w analizie

Czas	Rozkład					
	Wykładniczy	Gamma	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
ZAN						

Czas	Rozkład					
	Wykładniczy	Gamma	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
2 lata	████	████	████	████	████	████
5 lat	████	████	████	████	████	████
10 lat	████	████	████	████	████	████
RTX						
2 lata	████	████	████	████	████	████
5 lat	████	████	████	████	████	████
10 lat	████	████	████	████	████	████
IBR						
2 lata	████	████	████	████	████	████
5 lat	████	████	████	████	████	████
10 lat	████	████	████	████	████	████
SoC						
2 lata	████	████	████	████	████	████
5 lat	████	████	████	████	████	████
10 lat	████	████	████	████	████	████
ACA						
2 lata	████	████	████	████	████	████
5 lat	████	████	████	████	████	████
10 lat	████	████	████	████	████	████

W oparciu o powyżej zaprezentowane dane (Tabela 13, Tabela 14) zaobserwowano:

- dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA niezależnie od wybranego rozkładu oszacowane przeżycie całkowite po 2 latach w oparciu o dopasowane krzywe parametryczne jest ██████████  
████████████████████  
████████████████████
- oszacowane na podstawie dopasowanych krzywych parametrycznych przeżycie całkowite dla RTX, IBR oraz ACA po 5 latach jest ██████████  
████████████████████  
████████████████████
- dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA niezależnie od wybranego rozkładu oszacowane przeżycie całkowite po 10 latach w oparciu o dopasowane krzywe parametryczne jest ██████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████),

- niezależnie od wybranego rozkładu przeżycie całkowite dla SoC we wszystkich analizowanych punktach czasowych jest [REDACTED].

### 3.2.5. Podsumowanie

#### ZAN

W tabeli poniżej zestawiono najlepiej dopasowane rozkłady do danych z krzywej Kaplana-Meiera dla ZAN względem statystyk ekstrapolacji AIC/BIC (Tabela 15).

Tabela 15.  
Najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne do krzywej Kaplana-Meiera dla ZAN względem statystyk AIC/BIC

Parametr	PFS	TTD	OS
Pierwsze najlepsze dopasowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Drugie najlepsze dopasowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trzecie najlepsze dopasowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finalnie do modelowania OS, PFS oraz TTD w przypadku podstawowym wybrano [REDACTED]

[REDACTED] Porównanie z danymi rzeczywistymi pochodzącymi z badania ze szpitala akademickiego w Ulm potwierdza, że ekstrapolacja OS z zastosowaniem [REDACTED] jest klinicznie wiarygodna. Pomimo faktu, że [REDACTED] nie znalazł się w grupie rozkładów najlepiej dopasowanych do danych TTD, spójnie z pozostałymi punktami końcowymi, posłużył do modelowania czasu leczenia ZAN. Warto podkreślić, że różnice w zakresie statystyk AIC/BIC są niewielkie pomiędzy rozkładami modelującymi TTD. Ponadto pacjenci stosujący ZAN leczeni są do wystąpienia progresji choroby, a zatem uwzględnienie takich samych krzywych do ekstrapolacji PFS i TTD zapewnia wiarygodny związek między ekstrapolowanymi częściami obu krzywych. Mając na uwadze powyższe, modelowanie OS, PFS oraz TTD w oparciu o [REDACTED] należy uznać za zasadne. W ramach analiz wrażliwości uwzględniono [REDACTED].

Tabela 16.  
Rozkłady parametryczne uwzględnione w modelowaniu OS, PFS i TTD dla ZAN – scenariusze analizy

Scenariusz	Rozkład		
	PFS	TTD	OS
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████
Analiza wrażliwości (scenariusz PFS_ZAN)	██████████		
Analiza wrażliwości (scenariusz TTD_ZAN)		██████████	
Analiza wrażliwości (scenariusz OS_ZAN)			██████████

Dane odnośnie czasu do przerywania leczenia były dostępne tylko dla ZAN, a koszty terapii z zastosowaniem komparatorów naliczane są na krzywej PFS (patrz niżej). W związku z tym w analizie przetestowano scenariusz, w którym również koszty leczenia z zastosowaniem ZAN wyznaczone zostaną w oparciu o krzywą PFS (Tabela 17).

Tabela 17.  
Krzywa określająca czas do przerywania leczenia ZAN – scenariusze analizy

Scenariusz	Krzywa określająca czas do przerywania leczenia
Analiza podstawowa	TTD
Analiza wrażliwości (scenariusz TTD_ZAN_2)	PFS

### SOC, IBR ORAZ RTX

W celu ekstrapolacji krzywych PFS i OS dla SoC, IBR oraz RTX wykorzystano krzywe dopasowane do danych dla ZAN oraz współczynniki hazardu określające zależności między porównywanymi interwencjami w zakresie OS i PFS (Tabela 9). ██████████

██████████ Zestawienie scenariuszy uwzględnionych w modelowaniu skuteczności komparatorów zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.  
Wartości HR uwzględnione w analizie dla porównań ZAN vs RTX, ZAN vs IBR i ZAN vs SoC – scenariusze analizy

Scenariusz	HR [95% CI]	
	PFS	OS
RTX vs ZAN		
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Analiza wrażliwości (scenariusz OS_RTX)		██



Scenariusz	HR [95% CI]	
	PFS	OS
<b>IBR vs ZAN</b>		
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Analiza wrażliwości (scenariusz OS_IBR)	█	██
<b>SoC vs ZAN</b>		
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Analiza wrażliwości (scenariusz SoC_HMRN)	██████████	██████████

Ze względu na brak danych odnośnie TTD dla komparatorów do modelowania czasu do przerwania leczenia dla SoC, IBR oraz RTX wykorzystano krzywą PFS, a więc założono, że pacjenci stosują leczenie do progresji choroby.

### ACA

W tabeli poniżej zestawiono najlepiej dopasowane rozkłady do danych z krzywej Kaplana-Meiera dla ACA względem statystyk ekstrapolacji AIC/BIC (Tabela 19).

Tabela 19. Najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne do krzywej Kaplana-Meiera dla ACA względem statystyk AIC/BIC

Parametr	PFS	OS
Pierwsze najlepsze dopasowanie	██████████	██████████
Drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████
Trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████

Finalnie do modelowania OS oraz PFS w przypadku podstawowym wybrano ██████████, który był najlepiej dopasowany w odniesieniu do OS i jednym z najlepiej dopasowanych rozkładów w odniesieniu do PFS pod względem statystyk AIC/BIC. Porównanie z danymi rzeczywistymi pochodzącymi z badania ze szpitala akademickiego w Ulm potwierdza, że ekstrapolacja OS z zastosowaniem ██████████ jest klinicznie wiarygodna. Warto również podkreślić, że różnice w prognozowanym przeżyciu całkowitych w oparciu o ██████████

██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████

**Tabela 20.**  
Rozkłady parametryczne uwzględnione w modelowaniu OS i PFS dla ACA – scenariusze analizy

Scenariusz	Rozkład	
	PFS	OS
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Analiza wrażliwości (scenariusz PFS_ACA)	██████████	
Analiza wrażliwości (scenariusz OS_ACA)		██████████

Ze względu na brak danych odnośnie TTD dla ACA do modelowania czasu do przerwania leczenia dla wykorzystano krzywą PFS, a więc założono, że pacjenci stosują leczenie do progresji choroby.

### 3.3. Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej [4]. W obliczeniach uwzględniono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia stopnia co najmniej 3 występujące u co najmniej 2% pacjentów dla którejkolwiek z uwzględnionych w modelu interwencji.

W badaniu ██████████, na podstawie którego określono skuteczność RTX, brak jest informacji odnośnie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dlatego konserwatywnie nie uwzględniono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią RTX. Ze względu ██████████ ██████████, konserwatywnie nie uwzględniono również zdarzeń niepożądanych dla SOC.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	ZAN	IBR	ACA	SoC	RTX
Anemia	5,68%	15,87%	6,98%	0,00%	0,00%
Biegunka	3,41%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Gorączka	4,55%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nadciśnienie tętnicze	2,27%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Neutropenia	9,09%	0,00%	13,95%	0,00%	0,00%
Trombocytopenia	3,41%	0,00%	9,30%	0,00%	0,00%
Zapalenie płuc	3,41%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zapalenie płuc związane z COVID-19	3,41%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszenie liczby neutrofilii	3,41%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Zdarzenie niepożądane	ZAN	IBR	ACA	SoC	RTX
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2,27%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

### 3.4. Śmiertelność naturalna

W modelu uwzględniono dane dotyczące śmiertelności naturalnej. Prawdopodobieństwa zgonu są w każdym cyklu porównywane z prawdopodobieństwami zgonu wynikającymi z przyjętej krzywej OS dla ZAN i komparatorów, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest wyższa z porównywanych wartości.

W celu określenia śmiertelności naturalnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [15] (Tabela 22).

Tabela 22.  
Śmiertelność naturalna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
65	0,0250	0,0108	83	0,1020	0,0691
66	0,0271	0,0118	84	0,1126	0,0787
67	0,0292	0,0129	85	0,1242	0,0895
68	0,0314	0,0141	86	0,1365	0,1015
69	0,0336	0,0154	87	0,1495	0,1145
70	0,0359	0,0169	88	0,1627	0,1283
71	0,0384	0,0186	89	0,1763	0,1429
72	0,0410	0,0205	90	0,1903	0,1583
73	0,0439	0,0227	91	0,2045	0,1744
74	0,0472	0,0250	92	0,2191	0,1913
75	0,0508	0,0277	93	0,2342	0,2089
76	0,0548	0,0307	94	0,2495	0,2272
77	0,0593	0,0340	95	0,2652	0,2460
78	0,0644	0,0379	96	0,2810	0,2651
79	0,0701	0,0423	97	0,2969	0,2843
80	0,0766	0,0475	98	0,3128	0,3036
81	0,0840	0,0536	99	0,3286	0,3226
82	0,0924	0,0607	100	0,3442	0,3413

## 3.5. Użyteczności

### 3.5.1. Użyteczności stanów zdrowia

Dostosowany model ekonomiczny uwzględni następujące stany zdrowia, dla których niezbędne jest określenie odpowiednich wartości użyteczności:

- brak progresji choroby,
- progresja choroby.

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  oraz korektę wartości użyteczności związaną z wiekiem pacjenta.

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla stanów zdrowa uwzględnionych w modelu w rozważanej populacji przeprowadzono przegląd użyteczności w bazie MEDLINE (przez PubMed) [16]. Zastosowana strategia wyszukiwania doniesień naukowych wraz z wynikami przeprowadzonego przeszukania została zaprezentowana w aneksie (rozdz. A.2.2). W ramach przeprowadzonego przeszukania poszukiwano doniesień literaturowych uwzględniających publikacje pierwotne bądź wtórne dotyczące jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D, standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii u dorosłych pacjentów z pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzożnej oraz spadki użyteczności dla powikłań związanych z analizowanym problemem uwzględnionych w modelu obliczeniowym. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie zidentyfikowano badań, na podstawie których możliwe było wyznaczenie użyteczności (lub spadków użyteczności) dla uwzględnionych w analizie stanów zdrowia.

W modelu wykorzystano dwa źródła użyteczności: badanie MAGNOLIA oraz dostępną literaturę dla populacji pacjentów z chłoniakami.

#### **UŻYTECZNOŚCI OSZACOWANE NA PODSTAWIE BADANIA MAGNOLIA**

W ramach badania klinicznego MAGNOLIA zebrane zostały dane dotyczące jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L. W badaniu zebrano dane pozwalające na oszacowanie wartości użyteczności w stanie przed progresją choroby oraz spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich, zastosowano polskie normy użyteczności zgodnie z publikacją Golicki 2019 [2]. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości użyteczności otrzymane na podstawie danych z badania MAGNOLIA z uwzględnieniem polskich norm użyteczności (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania MAGNOLIA

Parametr	Wartość	
	Średnia	SE
Użyteczność dla stanu zdrowia przed progresją choroby	██████	██████
Spadek użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego stopnia $\geq 3$	██████	██████

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

### UŻYTECZNOŚCI OSZACOWANE NA PODSTAWIE LITERATURY

W badaniu MAGNOLIA nie raportowano danych, na podstawie których możliwe było określenie wartości użyteczności dla stanu zdrowia po progresji choroby. W związku z tym wartość ta została określona w oparciu o dostępne dane literaturowe.

Ze względu na brak odpowiednich danych w populacji pacjentów z MZL, w modelu globalnym uwzględniono wartości przedstawione w analizie CADTH pCODR 2012 [17] dla bendamustyny w populacji pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*). Dodatkowo, w ramach prac przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy odnaleziono analizę NICE TA627 [18] dla lenalidomidu w populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL, ang. *follicular lymphoma*) oraz chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL). Dane zaczerpnięte z obu analiz zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Wartości użyteczności dla stanu zdrowia po progresji choroby raportowane w opublikowanych analizach

Źródło	Podgrupa	Wartość
CADTH pCODR 2012 [17]	-	0,618
	Porównanie R <sup>2</sup> vs R-CHOP/R-CVP, brak leczenia	0,837
NICE TA627 [18]	Porównanie R <sup>2</sup> vs R-CHOP/R-CVP, w trakcie leczenia	0,808
	Porównanie R <sup>2</sup> vs O-Benda, brak leczenia	0,787
	Porównanie R <sup>2</sup> vs O-Benda, w trakcie leczenia	0,758

O-Benda – obinutuzumab + bendamustyną, R<sup>2</sup> – schemat leczenia: lenalidomid + rytuksymab, R-CHOP – schemat leczenia: rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon, R-CVP – schemat leczenia: rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon

W ramach niniejszej analizy w scenariuszu podstawowym wykorzystano wartość prezentowaną w analizie NICE TA627 [18] dla porównania R<sup>2</sup> vs R-CHOP/R-CVP (lenalidomid + rytuksymab vs rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon / rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon) w trakcie leczenia po progresji choroby (0,808), a zatem wartość dla porównania, na które składają się wyłącznie schematy stanowiące opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej niniejszej analizy (por. Tabela 35). W analizie wrażliwości przetestowano wartość najniższą spośród prezentowanych w tabeli powyżej (Tabela 24), tj. wartość z analizy CADTH pCODR 2012 [17] (0,618).

## PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności uwzględnione w rozważanych scenariuszach analizy (Tabela 25).

Tabela 25.  
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie – scenariusze analizy

Stan zdrowia	Średnia (SE)	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz U_1)
Użyteczność dla stanu zdrowia przed progresją choroby	██████████	██████████
Użyteczność dla stanu zdrowia po progresji choroby	0,808 (0,162)	0,618 (0,124)
Spadek użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3	██████████	██████████

SE- błąd standardowy (ang. standard error)

a) za autorami modelu globalnego przyjęto, że czas trwania zdarzeń niepożądanych jest równy 18,3 dnia (dane z badania MAGNOLIA)

### 3.5.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym uwzględniono możliwość skorygowania wartości użyteczności o wiek pacjenta. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób współtowarzyszących wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjenta uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjenta w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku 68 lat (por. rozdz. 3.1). W modelu oryginalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Hernandez 2022 [19] (Tabela 26).

Tabela 26.  
Użyteczności dla populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii – wartości z publikacji Hernandez 2022

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
16	0,9103	0,9446	59	0,8283	0,8538
17	0,9109	0,9433	60	0,8245	0,8507
18	0,9112	0,9420	61	0,8206	0,8476
19	0,9114	0,9406	62	0,8165	0,8444
20	0,9115	0,9392	63	0,8124	0,8412
21	0,9113	0,9378	64	0,8082	0,8379
22	0,9111	0,9363	65	0,8039	0,8346
23	0,9106	0,9348	66	0,7996	0,8313
24	0,9101	0,9332	67	0,7951	0,8278
25	0,9094	0,9317	68	0,7905	0,8244
26	0,9086	0,9300	69	0,7859	0,8209

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
27	0,9077	0,9284	70	0,7812	0,8174
28	0,9066	0,9267	71	0,7763	0,8138
29	0,9055	0,9250	72	0,7714	0,8101
30	0,9042	0,9232	73	0,7664	0,8065
31	0,9028	0,9214	74	0,7613	0,8027
32	0,9013	0,9196	75	0,7561	0,7990
33	0,8998	0,9177	76	0,7507	0,7952
34	0,8981	0,9158	77	0,7453	0,7913
35	0,8963	0,9138	78	0,7398	0,7875
36	0,8945	0,9118	79	0,7342	0,7835
37	0,8925	0,9098	80	0,7285	0,7796
38	0,8905	0,9077	81	0,7227	0,7756
39	0,8883	0,9056	82	0,7167	0,7715
40	0,8861	0,9034	83	0,7107	0,7675
41	0,8838	0,9012	84	0,7045	0,7634
42	0,8814	0,8990	85	0,6983	0,7592
43	0,8790	0,8967	86	0,6920	0,7550
44	0,8764	0,8943	87	0,6855	0,7508
45	0,8738	0,8919	88	0,6789	0,7466
46	0,8710	0,8895	89	0,6723	0,7424
47	0,8682	0,8870	90	0,6655	0,7381
48	0,8654	0,8845	91	0,6587	0,7338
49	0,8624	0,8820	92	0,6517	0,7295
50	0,8594	0,8793	93	0,6447	0,7252
51	0,8562	0,8767	94	0,6376	0,7208
52	0,8530	0,8740	95	0,6304	0,7165
53	0,8498	0,8712	96	0,6231	0,7121
54	0,8464	0,8684	97	0,6158	0,7077
55	0,8429	0,8656	98	0,6084	0,7033
56	0,8394	0,8627	99	0,6009	0,6990
57	0,8358	0,8598	100	0,5934	0,6946
58	0,8321	0,8568	101	0,5859	0,6902

W niniejszej analizie rozważono zastąpienie danych z publikacji Hernandez 2022 danymi polskimi, dostępnymi w publikacji Golicki 2021 [20]. Jednak w publikacji tej najstarszą analizowaną grupą wiekową są osoby w wieku 75 lat i więcej, zaś początkowy wiek populacji docelowej (rozdz. 3.1) w zależności od porównania wynosi [redacted]. Tym samym na podstawie polskich danych prezentowanych

w publikacji Golicki 2021 [20] nie było możliwe dokładne określenie odpowiedniej zależności dla chorych z populacji docelowej – wartości z publikacji Hernandez 2022 [19] pozwalają na dokładniejsze modelowanie tej zależności.

Biorąc powyższe pod uwagę, w obliczeniach uwzględniono zależność pomiędzy wiekiem, a zmianą wartości użyteczności na podstawie danych z badania Hernandez 2022. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia analizowanej zależności, co pozwala na zbadanie maksymalnego wpływu na wyniki analizy niepewności związanej z analizowanym parametrem (scenariusz U\_Age).

**Tabela 27.**  
Dostosowanie użyteczności do wieku – scenariusze analizy

Scenariusz	Opis
Analiza podstawowa	Uwzględnienie dostosowania użyteczności do wieku
Analiza wrażliwości (scenariusz U_Age)	Brak dostosowania użyteczności do wieku

## 3.6. Dawkowanie

### ZANUBRUTYNIB

Zalecana całkowita dawka dobową ZAN przedstawiona w charakterystyce produktu leczniczego [21] wynosi 320 mg. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) albo podzielić na dwie dawki po 160 mg dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg) [21]. Leczenie produktem leczniczym Brukinsa® należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności [21].

Dawka ZAN określona w badaniach MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 oraz w proponowanym programie lekowym (PrL) odpowiada dawkowaniu przedstawionemu w ChPL.

### RYTUKSYMAB STOSOWANY W MONOTERAPII

Dawkowanie RTX stosowanego w monoterapii określono w oparciu o dane z badania CHRONOS-3 [22]. Zgodnie z dawkowaniem z badania klinicznego rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15. i 22. w 1. cyklu, a następnie w 1. dniu w cyklach 3., 5., 7. i 9. (łącznie 8 infuzji). Wszystkie cykle mają długość 28 dni.

**Tabela 28.**  
Dawkowanie RTX stosowanego w monoterapii uwzględnione w analizie

Cykl	Dawka	Dni podania	Długość cyklu
Cykl 1	375 mg/m <sup>2</sup>	1., 8., 15., 22	28 dni



Cykl	Dawka	Dni podania	Długość cyklu
Cykle 3, 5, 7, 9		1	

## IBRUTYNIB

Dawkowanie IBR określono na podstawie danych z badania PCYC-1121 [23]. Zgodnie z dawkowaniem z badania klinicznego IBR należy stosować raz dziennie w dawce 560 mg (Tabela 29).

Tabela 29.  
Dawkowanie IBR uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Dawkowanie
IBR	560 mg raz dziennie

W badaniu PCYC-1121 pacjenci stosowali IBR do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności przez maksymalnie 3 lata.

## AKALABRUTYNIB

Dawkowanie ACA określono na podstawie danych z badania ACE-LY-003 [24]. Zgodnie z dawkowaniem z badania klinicznego pacjenci otrzymywali ACA doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę w monoterapii do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (Tabela 30).

Tabela 30.  
Dawkowanie ACA uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Dawkowanie
ACA	100 mg dwa razy dziennie

## SOC

Poniżej zamieszczono dawkowanie schematów leczenia uwzględnione w niniejszej analizie w ramach SoC (Tabela 31). Listę rozważanych schematów zamieszczono w rozdz. 3.8.1.2. W celu określenia dawkowania opcji terapeutycznych uwzględnionych w ramach SoC poszukiwano danych na stronach ośrodków onkologicznych: The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust [25], University Hospital Southampton NHS Foundation Trust [26] oraz Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance [27]. Jeżeli było to możliwe korzystano z informacji odnośnie dawkowania wśród pacjentów z chłoniakami.

W przypadku wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z RTX dawka RTX prezentowana na stronie University Hospital Southampton NHS Foundation Trust w 2. cyklu leczenia wynosiła 375 mg/m<sup>2</sup>, natomiast w kolejnych cyklach 500 mg/m<sup>2</sup> [28, 29]). Należy jednak podkreślić, że odnalezione

dawkowanie dotyczy populacji z przewlekłą białaczką limfocytową, w której również w przypadku schematu złożonego z fludarabiny, cyklofosfamidu oraz rytuksymabu (schemat FCR) po pierwszym cyklu stosowania RTX następuje zwiększenie dawki tego leku (nie ma to miejsca dla populacji pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi). Zatem w przypadku połączenia wenetoklaksu z rytuksymabem dawkę RTX ustalono na 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała niezależnie od cyklu leczenia. Warto zaznaczyć, że w związku z [REDACTED], niskim kosztem RTX (Tabela 41) oraz ograniczonym krótkim czasem leczenia RTX (Tabela 44) parametr ten ma niewielki wpływ na wyniki analizy, a założenie to jest założeniem konserwatywnym (zaniżenie kosztu w ramieniu komparatora).

Dawkowanie G-CSF przyjęto w oparciu o dane zamieszczone w ChPL dla leku Zarzio (substancja czynna: filgrastym) [30].

[REDACTED]

[REDACTED]

Dawkowanie dla tego schematu określono w oparciu o dane zamieszczone w ChPL dla leku Revlimid [31] dla chłoniaka grudkowego (brak dawkowania określonego dla MZL) – przyjęte dawkowanie jest zgodne z informacjami zamieszczonymi na stronie oraz Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance [32].

Tabela 31.  
Dawkowanie schematów opartych na RTX uwzględnionych w niniejszej analizie

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Droga podania	Źródło
RTX + BEND	Bendamustyna	1-6	90 mg/m <sup>2</sup>	2	1-2	28	Dożylnie	[33, 34]
	RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	28	Dożylnie	
RTX <sup>a</sup>	RTX	1	375 mg/m <sup>2</sup>	4	1, 8, 15, 22	28	Dożylnie	[22]
	RTX	2-5	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	56	Dożylnie	
R-COP	RTX	1-8	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	[35, 36]
	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg)	1	1	21	Dożylnie	
	Prednizon	1-8	60 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 100 mg)	5	1-5	21	Doustnie	
RTX + C	Cyklofosfamid	1-6	750 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	[37]
	RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	
CLB	Chlorambucyl	1-6	10 mg	14	1-14	28	Doustnie	[38]
R-CHOP	RTX	1-8	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	[39]
	Doksorubicyna	1-8	50 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg)	1	1	21	Dożylnie	
	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	
	Prednizon	1-8	50 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 100 mg)	5	1-5	21	Doustnie	
FCR	Fludarabina	1-6	24 mg/m <sup>2</sup>	5	1-5	28	Doustnie	[40]
	Cyklofosfamid	1-6	150 mg/m <sup>2</sup>	5	1-5	28	Doustnie	
	RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	28	Dożylnie	

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Droga podania	Źródło
RTX + CLB	RTX	1	100 mg	1	1	28	Dożylnie	[41]
	RTX	1	325 mg/m <sup>2</sup>	1	2	28	Dożylnie	
	Chlorambucyl	1	10 mg/m <sup>2</sup>	7	1-7	28	Doustnie	
	RTX	2-6	500 mg/m <sup>2</sup>	1	1	28	Dożylnie	
	Chlorambucyl	2-6	10 mg/m <sup>2</sup>	7	1-7	28	Doustnie	
	Chlorambucyl	7-12	10 mg/m <sup>2</sup>	7	1-7	28	Doustnie	
BEND	Bendamustyna	1-6	120 mg.m <sup>2</sup>	2	1-2	21	Dożylnie	[42]
COP	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	[36]
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg)	1	1	21	Dożylnie	
	Prednizon	1-8	60 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 100 mg)	5	1-5	21	Doustnie	
FLU	Fludarabina	1-6	24 mg/m <sup>2</sup>	5	1-5	28	Doustnie	Dawkowanie jak dla schematu FCR
GDP + RTX + G-CSF	Gemcytabina	1-6	1000 mg/m <sup>2</sup>	2	1., 8.	21	Dożylnie	[30, 43, 44]
	Deksametazon	1-6	40 mg	4	1-4	21	Doustnie	
	Cisplatyna	1-6	75 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	
	RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	
	G-CSF (filgrastym)	1-6	0,005 mg/kg	7	9-15	21	Podskórnice	

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Droga podania	Źródło
IVE + RTX	RTX	1-4	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	[45]
	Epirubicyna	1-4	50 mg/m <sup>2</sup>	1	2	21	Dożylnie	
	Mesna	1-4	1 800 mg/m <sup>2</sup>	1	2	21	Dożylnie	
	Etopozyd	1-4	200 mg/m <sup>2</sup>	3	2-4	21	Dożylnie	
	Ifosfamid	1-4	3 000 mg/m <sup>2</sup>	3	2-4	21	Dożylnie	
	Mesna	1-4	3 000 mg/m <sup>2</sup>	3	2-4	21	Dożylnie	
	Mesna	1-4	5 400 mg/m <sup>2</sup>	1	5	21	Dożylnie	
VEN + RTX	Wenetoklaks	1	20 mg	7	1-7	7	Doustnie	[28, 29]
	Wenetoklaks	2	50 mg	7	1-7	7	Doustnie	
	Wenetoklaks	3	100 mg	7	1-7	7	Doustnie	
	Wenetoklaks	4	200 mg	7	1-7	7	Doustnie	
	Wenetoklaks	5-109	400 mg	7	1-7	7	Doustnie	
	RTX	2-7	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	28	Dożylnie	
BEND + M	Bendamustyna	1-6	90 mg/m <sup>2</sup>	2	1-2	21 <sup>b</sup>	Dożylnie	Dawkowanie BEND jak w schemacie BEND+RTX, metyloprednizolonu jak prednizonu w schemacie CP
	Metyloprednizolon	1-6	40 mg/m <sup>2</sup>	5	1-5	21	Doustnie	
CP	Cyklofosfamid	1-6	750 mg/m <sup>2</sup>	1	1	21	Dożylnie	Dawkowanie jak dla schematu R-CP [37]
	Prednizon	1-6	40 mg/m <sup>2</sup>	5	1-5	21	Doustnie	
VCD	Bortezomib	1-8	1,30 mg/m <sup>2</sup>	4	1., 4., 8., 11	21	Podskórnice	[46]
	Cyklofosfamid	1-8	500 mg	3	1., 8., 15	21	Doustnie	
	Deksametazon	1-8	20 mg	8	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12	21	Doustnie	

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Droga podania	Źródło
VD	Bortezomib	1-8	1,30 mg/m <sup>2</sup>	4	1., 4., 8., 11	21	Podskórnie	Dawkowanie leków jak w schemacie VCD
	Deksametazon	1-8	20 mg	8	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12	21	Doustnie	
RTX + LEN	RTX	1	375 mg/m <sup>2</sup>	4	1, 8, 15, 22	28	Dożylnie	[31, 32, 47]
	RTX	2-5	375 mg/m <sup>2</sup>	1	1	28	Dożylnie	
	Lenalidomid	1-12	20 mg	21	1-21	28	Doustnie	

a) dawkowanie RTX stosowanego w monoterapii jest spójne z dawkowaniem uwzględnionym dla porównania ZAN vs RTX (por. Tabela 28)

b) wartość minimalna z długości cyklu dla schematu BEND+RTX oraz schematu CP  
R-CP – RTX, cyklofosfamid, prednizon

### 3.7. Względna intensywność dawki

W badaniach klinicznych pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego leczenia, podobnie jak w warunkach rzeczywistych. W celu uwzględnienia przerw w leczeniu czy też zmniejszenia lub pominięcia dawki leku w trakcie terapii w modelu uwzględniono dane dotyczące względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*).

Odpowiednie dane dla ZAN zaczerpnięto z raportu z badania klinicznego MAGNOLIA dla 68 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ZAN [48]. Intensywność dawkowania dla komparatorów nie była dostępna, dlatego za autorami modelu oryginalnego przyjęto ją na poziomie 100%. W tabeli poniżej zestawiono względną intensywność dawki uwzględnioną w obliczeniach dla poszczególnych terapii (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Względna intensywność dawki uwzględniona w obliczeniach – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Wartość	Źródło
ZAN	█	Raport z badania klinicznego MAGNOLIA [48]
RTX	100%	Założenie
IBR	100%	Założenie
ACA	100%	Założenie
SoC	100%	Założenie

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym intensywność dawki ZAN przyjęto na poziomie 100% (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Względna intensywność dawki ZAN – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	█
Analiza wrażliwości (scenariusz RDI-ZAN)	100%





skład terapii opartych na RTX przyjęto na podstawie danych ██████████  
 ██████████ W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym uwzględniono koszt leczenia z zastosowaniem ██████████  
 ██████████ Dodatkowo, w kolejnym scenariuszu analizy przetestowano skład SoC zgodnie z analizą wpływu na budżet [50], gdzie listę oraz udziały schematów przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego oraz dyskusję przeprowadzoną w czasie spotkania Rady Doradczej [51]. Opcje leczenia wraz z udziałami uwzględnionymi w rozważanych scenariuszach analizy zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Udziały schematów leczenia wchodzących w skład terapii opartej na RTX – scenariusze analizy**

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	Scenariusz SoC_D_HMRN	Scenariusz SoC_D_BIA
RTX + BEND	██████	██████	██████
RTX	██████	██████	██████
R-COP	██████	██████	██████
RTX + C	██████	██████	██████
CLB	██████	██████	██████
R-CHOP	██████	██████	██████
FCR	██████	██████	██████
RTX + CLB	██████	██████	██████
BEND	██████	██████	██████
COP	██████	██████	██████
FLU	██████	██████	██████
GDP + RTX + G-CSF	██████	██████	██████
IVE + RTX	██████	██████	██████
VEN + RTX	██████	██████	██████
BEND + M	██████	██████	██████
CP	██████	██████	██████
VCD	██████	██████	██████
VD	██████	██████	██████
RTX + LEN	██████	██████	██████

G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); w ramach G-CSF uwzględniono filgrastym

### 3.8.1.2.2. Koszty jednostkowe leków

Większość substancji czynnych uwzględnionych w niniejszej analizie dla pacjentów z rozważanej populacji docelowej dostępnych jest w ramach katalogu chemioterapii (RTX, bendamustyna, lenalidomid, doksorubicyna, winkrystyna, fludarabina, gemcytabina, cisplatyna, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna, mesna oraz bortezomib), część substancji dostępna jest zarówno w ramach katalogu chemioterapii, jak i wykazu otwartego (chlorambucyl, cyklofosfamid, filgrastym), a część leków

wyłącznie w ramach wykazu otwartego (prednizon, prednizolon, deksametazon oraz metyloprednizolon). W analizie przyjęto, że w przypadku leków dostępnych w katalogu chemioterapii oraz na wykazie otwartym leki rozliczane są w ramach chemioterapii. Ibrutynib, akalabrutynib oraz wenetoklaks dostępne są w ramach programów lekowych, jednak w populacjach innych niż populacja docelowa niniejszej analizy. Koszty jednostkowe dla ibrutynibu oraz akalabrutynibu jako komparatorów wskazanych przez ankietowanych ekspertów klinicznych określono w oparciu o dane z przetargów na zakup leków. Wenetoklaks nie został zidentyfikowany w ramach badania ankietowego jako opcja terapeutyczna stosowana w populacji docelowej niniejszej analizy, zatem dla tej substancji czynnej przyjęto zerowy koszt zakupu leku. Jest to podejście konserwatywne zaniżające koszt leczenia z zastosowaniem komparatora. Zgodnie z danymi z rejestru HMRN na część schematów składa się prednizon, tymczasem w odnalezionym dawkowaniu (rozdz. 3.6) w składzie odpowiednich terapii zamiast prednizonu wyszczególniony był prednizolon będący metabolitem prednizonu. Mając na uwadze to samo wskazanie obu substancji (terapia paliatywna chorób nowotworowych) [52, 53], w niniejszej analizie konserwatywnie uwzględniono niższy koszt, tj. koszt prednizolonu.

W celu określenia kosztów leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono, czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [54],
- w drugim kroku zebrano dane odnośnie cen realnych dla rozważanych substancji czynnych przekazywanych przez NFZ i raportowanych w serwisie IkarPro [55],
- w ostatnim kroku sprawdzono, czy ceny uzyskane na podstawie powyższych źródeł danych nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (dane z Obwieszczenia MZ [6, 7]),
- finalnie w obliczeniach uwzględniono najniższą z odnalezionych wartości.

Koszty leków dostępnych w ramach wykazu otwartego oszacowano w oparciu o aktualnie obowiązujące Obwieszczenie MZ [6, 7].

### **Komunikat NFZ**

W opublikowanym przez NFZ komunikacie dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. [54] raportowano dane odnośnie RTX, bendamustyny, lenalidomidu, doksorubicyny, gemcytabiny, cisplatyny, etopozydu, epirubicyny, mesny, filgrastymu oraz bortezomibu. W dalszej analizie wykorzystano dane dla ostatniego dostępnego miesiąca, tj. grudnia 2023 r. (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Koszty uwzględnionych substancji czynnych raportowe w komunikacie NFZ**

Substancja czynna	Koszt za 1 mg
RTX	3,49 zł
Bendamustyna	1,36 zł
Lenalidomid	0,39 zł
Dokсорubicyna	0,61 zł
Gemcytabina	0,05 zł
Cisplatyna	0,48 zł
Etopozyd	0,15 zł
Epirubicyna	1,66 zł
Mesna	0,02 zł
Filgrastym	114,20 zł
Bortezomib	25,61 zł

### Realne koszty substancji czynnych – dane NFZ dostępne w serwisie IkarPro

W tabeli poniżej zaprezentowano dane NFZ odnośnie realnego kosztu za 1 mg dla substancji czynnych uwzględnionych w analizie dostępne w serwisie IkarPro [55]. W dalszej analizie wykorzystano ostatnią dostępną wartość, tj. koszt w oparciu o dane dla listopada 2023 r. (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
**Realne ceny analizowanych substancji czynnych – dane NFZ dostępne w serwisie IkarPro**

Substancja czynna	Koszt za 1 mg
RTX	3,59 zł
Bendamustyna	1,37 zł
Chlorambucyl	1,58 zł
Cyklofosfamid – proszek do sporządzania roztworu do infuzji	0,06 zł
Cyklofosfamid - drażetki	0,03 zł
Lenalidomid	0,45 zł
Dokсорubicyna	0,61 zł
Winkrystyna	25,26 zł
Fludarabina	8,16 zł
Gemcytabina	0,05 zł
Cisplatyna	0,49 zł
Ifosfamid	0,11 zł
Etopozyd	0,15 zł
Epirubicyna	1,60 zł
Mesna	0,02 zł

Substancja czynna	Koszt za 1 mg
Filgrastym	118,80 zł
Bortezomib	27,33 zł

## Przetargi

Informacje zebrane z odnalezionych przetargów na zakup leków zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 38). Koszt 1 mg dla każdej z substancji czynnych wyznaczono jako średni koszt ważonych wielkością przetargu (liczbą miligramów zakupionych w ramach przetargu).

**Tabela 38.**  
Dane z przetargów na zakup ibrutynibu, akalabrutynibu oraz wenetoklaksu

Zamawiający	Data otwarcia oferty	Wartość przetargu	Wielkość przetargu [mg]	Koszt 1 mg
<b>Ibrutynib</b>				
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego [56]	15.12.2023	1 335 579,95 zł	1 806 000	0,74 zł
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu [57]	11.12.2023	2 515 860,65 zł	3 402 000	0,74 zł
		496 959,84 zł	672 000	0,74 zł
		186 360,26 zł	252 000	0,74 zł
		745 439,76 zł	1 008 000	0,74 zł
		993 919,68 zł	1 344 000	0,74 zł
		2 236 320,58 zł	3 024 000	0,74 zł
Szpital Uniwersytecki w Krakowie [58]	07.11.2023	10 249 800,00 zł	13 860 000	0,74 zł
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny [59]	23.10.2023	111 816,01 zł	151 200	0,74 zł
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej [60]	20.10.2023	1 118 159,64 zł	1 512 000	0,74 zł
<b>Średnia ważona</b>				<b>0,74 zł</b>
<b>Akalabrutynib</b>				
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu [57]	11.12.2023	1 600 000,13 zł	960 000	1,67 zł
Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. [61]	21.11.2023	60 000,00 zł	36 000	1,67 zł
Copernicus Podmiot Leczniczy Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością [62]	26.09.2023	200 000,00 zł	120 000	1,67 zł
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A.Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [63]	22.09.2023	2 000 000,16 zł	1 200 000	1,67 zł
Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. [64]	15.09.2023	10 000,00 zł	6 000	1,67 zł
<b>Średnia ważona</b>				<b>1,67 zł</b>

## Obwieszczenie MZ

W tabeli poniżej (Tabela 39) zestawiono koszty jednostkowe (za 1 mg) dla substancji czynnych dostępnych w katalogu chemioterapii uwzględnionych w niniejszej analizie w oparciu o obowiązujący limit finansowania (dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia) [6, 7]. Dla niektórych substancji czynnych dostępnych jest więcej leków zawierających daną substancję. Dla nich średni koszt 1 mg wyznaczono jako średnią arytmetyczną spośród dostępnych leków. Szczegółowe informacje odnośnie kosztów poszczególnych leków wyszczególnionych w Obwieszczeniu MZ zaprezentowano w aneksie (rozd. A.3.1).

**Tabela 39.**  
Limit finansowania analizowanych substancji czynnych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii

Substancja czynna	Limit finansowania – koszt za 1 mg		
	MIN	MAX	Średnia
RTX	5,05 zł	5,49 zł	5,34 zł
Bendamustyna	1,78 zł	3,32 zł	2,81 zł
Chlorambucyl		1,63 zł	
Cyklofosfamid – proszek do sporządzania roztworu do infuzji	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł
Cyklofosfamid - drażetki		0,03 zł	
Lenalidomid	5,27 zł	5,27 zł	5,27 zł
Doksorubicyna	0,64 zł	0,78 zł	0,75 zł
Winkrystyna	30,60 zł	30,60 zł	30,60 zł
Fludarabina		8,24 zł	
Gemcytabina	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł
Cisplatyna	0,66 zł	0,76 zł	0,74 zł
Ifosfamid	0,12 zł	0,12 zł	0,12 zł
Etopozyd	0,16 zł	0,16 zł	0,16 zł
Epirubicyna	2,63 zł	2,63 zł	2,63 zł
Mesna	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł
Filgrastym	155,07 zł	196,27 zł	185,96 zł
Bortezomib	39,25 zł	131,65 zł	107,52 zł

Koszty substancji czynnych dostępnych w ramach wykazu otwartego (prednizonu, prednizolonu, metyloprednizolonu oraz deksametazonu) określono w oparciu o ceny leków zamieszczone w obowiązującym Obwieszczeniu MZ [6, 7]. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 listopada 2023 r. do 31 grudnia 2024 r. dla leków z wykazu otwartego odnośnie urzędowej marży detalicznej obowiązują przepisy przejściowe [10]. Po tej dacie od 1 stycznia 2025 r. obowiązywać będą nowe zapisy dotyczące wysokości wspomnianej marży. Horyzont czasowy niniejszej analizy

przekracza 1 rok, zatem w niniejszej analizie przy wyznaczaniu ceny detalicznej leków zastosowano przepisy, które będą obowiązywać od 1 stycznia 2025 r.

Średni początkowy wiek pacjentów uwzględniony w obliczeniach w zależności od porównania wynosi [redacted], a prednizon, prednizolon, metyloprednizolon oraz deksametazon objęte są programem bezpłatnych leków dla seniorów w wieku 65 lat i powyżej [6, 7]. Wobec tego w niniejszej analizie założono, że pacjenci nie ponoszą kosztu zakupu leków zawierających te substancje czynne - całkowity koszt tych leków ponosi płatnik publiczny. W tabeli poniżej (Tabela 40) zaprezentowano koszty omawianych substancji czynnych uwzględnione w analizie (wyznaczone jako koszty średnie arytmetyczne spośród dostępnych leków). Szczegóły odnośnie wyznaczonych cen detalicznych oraz odpłatności pacjenta i płatnika publicznego zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3.2).

**Tabela 40.**  
Odpłatność płatnika publicznego za 1 mg substancji czynnych dostępnych w ramach wykazu otwartego

Substancja czynna	Koszt za 1 mg
Prednizon	0,20 zł
Prednizolon	0,13 zł
Metyloprednizolon	0,38 zł
Deksametazon	0,82 zł

## Podsumowanie

Zgodnie z przyjętą metodyką szacowania kosztów, dla leków z katalogu chemioterapii porównano dane z dostępnych źródeł, a w obliczeniach uwzględniono najniższy z oszacowanych kosztów. Zestawienie wszystkich wartości wraz z kosztami uwzględnionymi w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 41). Koszt substancji czynnych dostępnych w ramach wykazu otwartego zaprezentowano w Tabeli 40.

**Tabela 41.**  
Koszt za 1 mg substancji czynnych – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Komunikat NFZ	Cena realna - IkarPro	Limit finansowania	Przetargi	Wartość w analizie
RTX	3,49 zł	3,59 zł	5,34 zł	-	3,49 zł
Bendamustyna	1,36 zł	1,37 zł	2,81 zł	-	1,36 zł
Chlorambucyl	-	1,58 zł	1,63 zł	-	1,58 zł
Cyklofosfamid – proszek do sporządzania roztworu do infuzji	-	0,06 zł	0,06 zł	-	0,06 zł
Cyklofosfamid - drażetki	-	0,03 zł	0,03 zł	-	0,03 zł
Lenalidomid	0,39 zł	0,45 zł	5,27 zł	-	0,39 zł
Doksorubicyna	0,61 zł	0,61 zł	0,75 zł	-	0,61 zł

Substancja czynna	Komunikat NFZ	Cena realna - IkarPro	Limit finansowania	Przetargi	Wartość w analizie
Winkrystyna	-	25,26 zł	30,60 zł	-	25,26 zł
Fludarabina	-	8,16 zł	8,24 zł	-	8,16 zł
Gemcytabina	0,05 zł	0,05 zł	0,09 zł	-	0,05 zł
Cisplatyna	0,48 zł	0,49 zł	0,74 zł	-	0,48 zł
Ifosfamid	-	0,11 zł	0,12 zł	-	0,11 zł
Etopozyd	0,15 zł	0,15 zł	0,16 zł	-	0,15 zł
Epirubicyna	1,66 zł	1,60 zł	2,63 zł	-	1,60 zł
Mesna	0,02 zł	0,02 zł	0,03 zł	-	0,02 zł
Filgrastym	114,20 zł	118,80 zł	185,96 zł	-	114,20 zł
Bortezomib	25,61 zł	27,33 zł	107,52 zł	-	25,83 zł
Ibrutynib	-	-	-	0,74 zł	0,74 zł
Akalabrutynib	-	-	-	1,67 zł	1,67 zł
Wenetoklaks	nd.	nd.	nd.	nd.	0,00 zł <sup>a</sup>

a) założenie  
nd. – nie dotyczy

### 3.8.1.2.3. Koszty całkowite schematów uwzględnionych w analizie

Kompilując dane odnośnie dawkowania (rozdz. 3.6), intensywności dawkowania (rozdz. 3.7) oraz jednostkowych kosztów leków (rozdz. 3.8.1.2.2) uwzględnionych w analizie wyznaczono koszty leczenia przypadające na jedno podanie. W tabeli poniżej (Tabela 42) zaprezentowano wartości uwzględnione w scenariuszu podstawowym przy założeniu powierzchni ciała wynoszącej [REDACTED] oraz masy ciała 75,52 kg (patrz rozdz. 3.1).

Tabela 42.  
Koszty przypadające na jedno podanie leku dla schematów uwzględnionych w niniejszej analizie – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Substancja czynna	Cykl	Dawka / podanie	Intensywność dawki	Koszt / podanie	
ZAN	ZAN	Wszystkie	320 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	
RTX	RTX	1.,3.,5.,7.,9	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]	
IBR	IBR	Wszystkie	560 mg	100%	414,13 zł	
ACA	ACA	Wszystkie	100 mg	100%	166,67 zł	
SoC	RTX + BEND	Bendamustyna	1-6	90 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]
		RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]
	RTX	RTX	1	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]
		RTX	2-4	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]
		RTX	1-8	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]
	R-COP	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]
		Winkrystyna	1-8	1,4 mg/m <sup>2</sup>	100%	[REDACTED]

Schemat leczenia	Substancja czynna	Cykl	Dawka / podanie	Intensywność dawki	Koszt / podanie
RTX + C	Prednizon	1-8	100 mg	100%	13,13 zł
	Cyklofosfamid	1-6	750 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
CLB	Chlorambucyl	1-6	10 mg	100%	15,82 zł
R-CHOP	RTX	1-8	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Doksorubicyna	1-8	50 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
FCR	Prednizon	1-8	50 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Fludarabina	1-6	24 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Cyklofosfamid	1-6	150 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
RTX + CLB	RTX	1	100 mg	100%	348,57 zł
	RTX	1	325 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Chlorambucyl	1	10 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	RTX	2-6	500 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Chlorambucyl	2-6	10 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Chlorambucyl	7-12	10 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
BEND	Bendamustyna	1-6	120 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
COP	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg)	100%	██████
	Prednizon	1-8	60 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 100 mg)	100%	██████
FLU	Fludarabina	1-6	24 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
GDP + RTX + G-CSF	Gemcytabina	1-6	1000 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Deksametazon	1-6	40 mg	100%	32,64 zł
	Cisplatyna	1-6	75 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	G-CSF (filgrastym)	1-6	0,15 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	RTX	1-4	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
IVE + RTX	Epirubicyna	1-4	50 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Mesna	1-4	1 800 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Etopozyd	1-4	200 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Ifosfamid	1-4	3 000 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████
	Mesna	1-4	3 000 mg/m <sup>2</sup>	100%	██████



Schemat leczenia	Substancja czynna	Cykl	Dawka / podanie	Intensywność dawki	Koszt / podanie
VEN + RTX	Mesna	1-4	5 400 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
	Wenetoklaks	1	20 mg	100%	0,00 zł
	Wenetoklaks	2	50 mg	100%	0,00 zł
	Wenetoklaks	3	100 mg	100%	0,00 zł
	Wenetoklaks	4	200 mg	100%	0,00 zł
	Wenetoklaks	5-104	400 mg	100%	0,00 zł
	RTX	1-6	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
BEND + M	Bendamustyna	1-6	90 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
	Metylprednizolon	1-6	40 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
CP	Cyklofosfamid	1-6	750 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
	Prednizon	1-6	40 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
VCD	Bortezomib	1-8	1,30 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
	Cyklofosfamid	1-8	500 mg	100%	28,71 zł
	Deksametazon	1-8	20 mg	100%	16,32 zł
VD	Bortezomib	1-8	1,30 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
	Deksametazon	1-8	20 mg	100%	16,32 zł
RTX + LEN	RTX	1	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
	RTX	2-5	375 mg/m <sup>2</sup>	100%	████████
	Lenalidomid	1-12	20 mg	100%	7,83 zł

a) z RSS / bez RSS

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów leków dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA (schematów, których koszt leczenia naliczany jest w kolejnych cyklach modelu) w przeliczeniu na 1 cykl modelu.

**Tabela 43.**  
Koszty leków przypadające na cykl dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Cykl	Koszt / podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt / cykl
ZAN	ZAN	Wszystkie	████████	28	████████
RTX	RTX	1	████████	4	████████
		3.,5.,7.,9	████████	1	████████
IBR	IBR	Wszystkie	413,44 zł	28	11 595,73 zł
ACA	ACA	Wszystkie	166,67 zł	56	9 333,33 zł

a) z RSS / bez RSS

Zgodnie przyjętą metodyką koszty dla RTX, IBR, oraz ACA naliczono zgodnie z krzywą PFS, natomiast dla terapii SoC (terapii, której czas trwania leczenia jest ograniczony) całkowity średni koszt leczenia naliczono jednorazowo na początku symulacji. W celu wyznaczenia średniego całkowitego

kosztu leczenia dla schematów uwzględnionych w ramach SoC, w oparciu o z góry określoną maksymalną liczbę cykli leczenia poszczególnymi schematami (Tabela 31) oraz odsetki pacjentów leczonych w danym cyklu określone w oparciu o krzywą PFS oszacowano średnią liczbę cykli terapii z zastosowaniem danego leku (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Średnia liczba cykli leczenia z zastosowaniem poszczególnych leków dla schematów uwzględnionych w ramach terapii SoC

Schemat leczenia	Substancja czynna	Cykl	Średnia liczba cykli leczenia
RTX + BEND	Bendamustyna	1-6	■
	RTX	1-6	■
RTX	RTX	1	■
	RTX	2-5	■
R-COP	RTX	1-8	■
	Cyklofosfamid	1-8	■
	Winkrystyna	1-8	■
	Prednizon	1-8	■
RTX + C	Cyklofosfamid	1-6	■
	RTX	1-6	■
CLB	Chlorambucyl	1-6	■
	RTX	1-8	■
R-CHOP	Doksorubicyna	1-8	■
	Winkrystyna	1-8	■
	Cyklofosfamid	1-8	■
	Prednizon	1-8	■
	Fludarabina	1-6	■
FCR	Cyklofosamid	1-6	■
	RTX	1-6	■
RTX + CLB	RTX	1	■
	RTX	1	■
	Chlorambucyl	1	■
	RTX	2-6	■
	Chlorambucyl	2-6	■
	Chlorambucyl	7-12	■
	BEND	Bendamustyna	1-6
COP	Cyklofosfamid	1-8	■
	Winkrystyna	1-8	■
	Prednizon	1-8	■
FLU	Fludarabina	1-6	■

Schemat leczenia	Substancja czynna	Cykl	Średnia liczba cykli leczenia
GDP + RTX + G-CSF	Gemcytabina	1-6	■
	Deksametazon	1-6	■
	Cisplatyna	1-6	■
	RTX	1-6	■
	G-CSF	1-6	■
IVE + RTX	RTX	1-4	■
	Epirubicyna	1-4	■
	Mesna	1-4	■
	Etopozyd	1-4	■
	Ifosfamid	1-4	■
	Mesna	1-4	■
	Mesna	1-4	■
VEN + RTX	Wenetoklaks	1	■
	Wenetoklaks	2	■
	Wenetoklaks	3	■
	Wenetoklaks	4	■
	Wenetoklaks	5-109	■
	RTX	2-7	■
BEND + M	Bendamustyna	1-6	■
	Metyloprednizolon	1-6	■
CP	Cyklofosfamid	1-6	■
	Prednizon	1-6	■
VCD	Bortezomib	1-8	■
	Cyklofosfamid	1-8	■
	Deksametazon	1-8	■
VD	Bortezomib	1-8	■
	Deksametazon	1-8	■
RTX + LEN	RTX	1	■
	RTX	2-5	■
	Lenalidomid	1-12	■

Oszacowane na podstawie wyznaczonych kosztów na jedno podanie leku (Tabela 42), liczby podań na cykl (Tabela 31), średniego czasu leczenia (Tabela 44) oraz udziałów całkowite koszty leczenia SoC uwzględnione w analizie podstawowej zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45. Całkowite koszty terapii wchodzących uwzględnionych w ramach SoC – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Substancja czynna	Koszt / podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt / cykli	Średnia liczba cykli leczenia	Koszt całkowity
RTX + BEND	Bendamustyna	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
RTX	RTX	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
R-COP	RTX	██████	█	██████	█	██████
	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	Winkrystyna	██████	█	██████	█	██████
RTX + C	Prednizon	██████	█	██████	█	██████
	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
CLB	Chlorambucyl	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
R-CHOP	Doksorubicyna	██████	█	██████	█	██████
	Winkrystyna	██████	█	██████	█	██████
	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	Prednizon	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
FCR	Fludarabina	██████	█	██████	█	██████
	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
RTX + CLB	RTX	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
	Chlorambucyl	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
	Chlorambucyl	██████	█	██████	█	██████
	Chlorambucyl	██████	█	██████	█	██████
	Chlorambucyl	██████	█	██████	█	██████
BEND	Bendamustyna	██████	█	██████	█	██████
COP	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	Winkrystyna	██████	█	██████	█	██████
	Prednizon	██████	█	██████	█	██████
FLU	Fludarabina	██████	█	██████	█	██████
GDP + RTX + G-CSF	Gemcytabina	██████	█	██████	█	██████
	Deksametazon	██████	█	██████	█	██████
	Cisplatyna	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
	G-CSF	██████	█	██████	█	██████

Schemat leczenia	Substancja czynna	Koszt / podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt / cykli	Średnia liczba cykli leczenia	Koszt całkowity
IVE + RTX	RTX	██████	█	██████	█	██████
	Epirubicyna	██████	█	██████	█	██████
	Mesna	██████	█	██████	█	██████
	Etopozyd	██████	█	██████	█	██████
	Ifosfamid	██████	█	██████	█	██████
	Mesna	██████	█	██████	█	██████
	Mesna	██████	█	██████	█	██████
VEN + RTX	Wenetoklaks	██████	█	██████	█	██████
	Wenetoklaks	██████	█	██████	█	██████
	Wenetoklaks	██████	█	██████	█	██████
	Wenetoklaks	██████	█	██████	█	██████
	Wenetoklaks	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
BEND + M	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	Prednizon	██████	█	██████	█	██████
CP	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	Prednizon	██████	█	██████	█	██████
VCD	Bortezomib	██████	█	██████	█	██████
	Cyklofosfamid	██████	█	██████	█	██████
	Deksametazon	██████	█	██████	█	██████
VD	Bortezomib	██████	█	██████	█	██████
	Deksametazon	██████	█	██████	█	██████
RTX + LEN	RTX	██████	█	██████	█	██████
	RTX	██████	█	██████	█	██████
	Lenalidomid	██████	█	██████	█	██████
<b>Średnia ważona</b>						██████

### 3.8.2. Koszty podania leków

W analizie przyjęto następujące założenia dotyczące kosztów podania leków:

- w scenariuszu podstawowym przyjęto, że leki doustne (w tym ZAN) nie będą generować dodatkowych kosztów leków związanych z ich podaniem, w przypadku schematów złożonych wyłącznie z leków doustnych przetestowano scenariusz (scenariusz C-A), w którym podanie leków będzie rozliczane raz na trzy miesiące jako świadczenie *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* lub świadczenie *podstawowa porada*

ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, w zależności od tego czy lek będzie finansowany w ramach programu lekowego, czy chemioterapii,

- podanie leków dożylnych oraz podskórnych będzie odbywać się:
  - w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych*, jeżeli podanie leków odbywa się przez kilka kolejnych dni,
  - w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*, jeżeli podanie leku odbywa się jednorazowo oraz lek dostępny jest w ramach części A katalogu leków (leki podstawowe) [65–67],
- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu), za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej.

Podsumowanie założeń dotyczących kosztów podania dla schematów uwzględnionych w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Założenia przyjęte do oszacowania kosztów podania schematów uwzględnionych w analizie

Schemat	Substancja	Cykl	Droga podania	Dni podania	Metodyka
ZAN	ZAN	Wszystkie	Doustnie	1-28	<u>Analiza podstawowa:</u> brak kosztu podania <u>Scenariusz C A:</u> podanie leku realizowane raz na trzy miesiące w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
RTX <sup>a</sup>	RTX	1	Dożylnie	1., 8., 15., 22	każde podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków (łącznie 4 świadczenia)
		3.,5.,7.,9	Dożylnie	1	podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków
IBR	IBR	Wszystkie	Doustnie	1-28	<u>Analiza podstawowa:</u> brak kosztu podania <u>Scenariusz C A:</u> podanie leku realizowane raz na trzy miesiące w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii
ACA	ACA	Wszystkie	Doustnie	1-28	<u>Analiza podstawowa:</u> brak kosztu podania <u>Scenariusz C A:</u> podanie leku realizowane raz na trzy miesiące w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii
BEND + RTX	Bendamustyna	1-6	Dożylnie	1-2	2 osobodni hospitalizacji hematologicznej
	RTX	1-6	Dożylnie	1	
R-COP	RTX	1-8	Dożylnie	1	Podanie leków realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie prednizonu nie generuje
	Cyklofosfamid	1-8	Dożylnie	1	
	Winkrystyna	1-8	Dożylnie	1	

Schemat	Substancja	Cykl	Droga podania	Dni podania	Metodyka
	Prednizon	1-8	Doustnie	1-5	dodatkowego kosztu
RTX + C	Cyklofosfamid	1-6	Dożylnie	1	Podanie leków realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	RTX	1-6	Dożylnie	1	
CLB	Chlorambucyl	1-6	Doustnie	1-14	<u>Analiza podstawowa:</u> brak kosztu podania <u>Scenariusz C A:</u> podanie leku realizowane raz na trzy miesiące w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii
R-CHOP	RTX	1-8	Dożylnie	1	
	Doksorubicyna	1-8	Dożylnie	1	
	Winkrystyna	1-8	Dożylnie	1	Podanie leków realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cyklofosfamid	1-8	Dożylnie	1	
	Prednizon	1-8	Doustnie	1-5	
FCR	Fludarabina	1-6	Doustnie	1-5	Podanie leków realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie fludarabiny i cyklofosfamidu nie generuje dodatkowego kosztu podania
	Cyklosofsamid	1-6	Doustnie	1-5	
	RTX	1-6	Dożylnie	1	
RTX + CLB	RTX	1	Dożylnie	1	<u>Cykl 1</u> 2 osobodni hospitalizacji hematologicznej, podanie chlorambucylu nie generuje dodatkowego kosztu
	RTX	1	Dożylnie	2	<u>Cykle 2-6</u> podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie chlorambucylu nie generuje dodatkowego kosztu
	Chlorambucyl	1	Doustnie	1-7	
	RTX	2-6	Dożylnie	1	<u>Cykle 7-12</u> podanie chlorambucylu nie generuje dodatkowego kosztu
	Chlorambucyl	2-6	Doustnie	1-7	
	Chlorambucyl	7-12	Doustnie	1-7	
BEND	Bendamustyna	1-6	Dożylnie	1-2	2 osobodni hospitalizacji hematologicznej
COP	Cyklofosfamid	1-8	Dożylnie	1	Podanie leków realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Winkrystyna	1-8	Dożylnie	1	
	Prednizon	1-8	Doustnie	1-5	
FLU	Fludarabina	1-6	Doustnie	1-5	<u>Analiza podstawowa:</u> brak kosztu podania <u>Scenariusz C A:</u> podanie leku realizowane raz na trzy miesiące w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii
GDP + RTX + G-CSF	Gemcytabina	1-6	Dożylnie	1., 8.	Podanie leków w 1. dniu cyklu realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków,
	Deksametazon	1-6	Doustnie	1-4	podanie leków w dniach 8-15 realizowane w ramach 8 osobodni hospitalizacji hematologicznej,
	Cisplatyna	1-6	Dożylnie	1	podanie deksametazonu nie generuje dodatkowego kosztu
	RTX	1-6	Dożylnie	1	
	Filgrastym	1-6	Podskórnym	9-15	
IVE + RTX	RTX	1-4	Dożylnie	1	5 osobodni hospitalizacji hematologicznej

Schemat	Substancja	Cykl	Droga podania	Dni podania	Metodyka
	Epirubicyna	1-4	Dożylnie	2	
	Mesna	1-4	Dożylnie	2	
	Etopozyd	1-4	Dożylnie	2-4	
	Ifosfamid	1-4	Dożylnie	2-4	
	Mesna	1-4	Dożylnie	2-4	
	Mesna	1-4	Dożylnie	5	
VEN + RTX	Wenetoklaks	1	Doustnie	1-7	Podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie wenetoklaksu nie generuje dodatkowego kosztu
	Wenetoklaks	2	Doustnie	1-7	
	Wenetoklaks	3	Doustnie	1-7	
	Wenetoklaks	4	Doustnie	1-7	
	Wenetoklaks	5-109	Doustnie	1-7	
	RTX	2-7	Dożylnie	1	
BEND + M	Bendamustyna	1-6	Dożylnie	1-2	2 osobodni hospitalizacji hematologicznej
	Metylprednizolon	1-6	Doustnie	1-5	
CP	Cyklofosfamid	1-6	Dożylnie	1	Podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Prednizon	1-6	Doustnie	1-5	
VCD	Bortezomib	1-8	Podskórnice	1., 4., 8., 11	Każde podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków (łącznie 4 świadczenia), podanie cyklofosfamidu i deksametazonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cyklofosfamid	1-8	Doustnie	1., 8., 15	
	Deksametazon	1-8	Doustnie	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12	
VD	Bortezomib	1-8	Podskórnice	1., 4., 8., 11	Każde podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków (łącznie 4 świadczenia), podanie deksametazonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Deksametazon	1-8	Doustnie	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12	
RTX + LEN	RTX	1	Dożylnie	1, 8, 15, 22	<p><u>Cykl 1</u></p> każde podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków (łącznie 4 świadczenia) <p><u>Cykl 2-5</u></p> podanie leku realizowane w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków <p>podanie lenalidomidu nie generuje dodatkowego kosztu</p>
	RTX	2-5	Dożylnie	1	
	Lenalidomid	1-12	Doustnie	1-21	

a) założenia dla RTX w porównaniu ZAN vs RTX oraz ZAN vs SoC

Koszty jednostkowe wymienionych świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL (wraz z aktami zmieniającymi: Nr 183/2023/DGL oraz 7/2024/DGL) [68, 69] oraz Zarządzeniem Nr 10/2024/DGL [70]. Wycenę punktu określono na podstawie jednostek rozliczeniowych i kwoty zakontraktowanej na 2024 r. [71]:



- dla świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* w oparciu o dane dla produktu rozliczeniowego *Program lekowy – Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe* (kod produktu: 03.0000.312.02),
- dla świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych* na podstawie danych dla produktu rozliczeniowego *Chemioterapia – hospitalizacja z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.113.02),
- dla świadczenia *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca* w oparciu o dane dla produktu rozliczeniowego *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.111.02),
- dla świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* w oparciu o dane dla produktu rozliczeniowego *Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.112.02).

**Tabela 47.**  
Świadczenia na podstawie, których określono koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,64 zł <sup>a</sup>	177,38 zł
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3)	686,00	1,64 zł <sup>b</sup>	1 125,04 zł
	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne)	612,73		1 004,88 zł
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	1,64 zł <sup>c</sup>	296,82 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,64 zł <sup>c</sup>	639,40 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 4 046 174,52, sumaryczna wartość kontraktów: 6 635 726,22 zł  
 b) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 300 420 510,03, sumaryczna wartość kontraktów: 492 689 210,44 zł  
 c) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 62 464 369,44, sumaryczna wartość kontraktów: 102 434 509,87  
 d) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 152 636 948,38, sumaryczna wartość kontraktów: 250 246 394,30 zł  
 dane z dnia 29.02.2024 r.

Podsumowanie kosztów podania schematów uwzględnionych analizie podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej. Dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA (schematów, których koszt leczenia naliczany jest w kolejnych cyklach modelu) koszty podania zaprezentowano w przeliczeniu na 1 cykl modelu (Tabela 48), natomiast dla SoC zaprezentowano całkowite koszty podania naliczane w pierwszym cykl modelu (Tabela 49).

**Tabela 48.**  
Koszty podania przypadające na cykl dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Cykl	Koszt / podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt / cykl
ZAN	ZAN	Wszystkie	0,00 zł	28	0,00 zł
RTX	RTX	1	639,40 zł	4	2 557,60 zł
		3.,5.,7.,9		1	639,40 zł
IBR	IBR	Wszystkie	0,00 zł	28	0,00 zł

Schemat	Substancja	Cykl	Koszt / podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt / cykl
ACA	ACA	Wszystkie	0,00 zł	56	0,00 zł

a) analiza podstawowa / scenariusz C-A

**Tabela 49.**  
Całkowity koszt podania SoC uwzględniony w analizie

Schemat	Substancja	Cykl	Koszt / cykl	Liczba cykli	Koszt całkowity
BEND + RTX	Bendamustyna	1-6	2 250,08 zł	■	■
	RTX	1-6			
RTX	RTX	1	2 557,60 zł	■	■
	RTX	2-5	639,40 zł	■	
R-COP	RTX	1-8	639,40 zł	■	■
	Cyklofosfamid	1-8			
	Winkrystyna	1-8			
	Prednizon	1-8			
RTX + C	Cyklofosfamid	1-6	639,40 zł	■	■
	RTX	1-6			
CLB	Chlorambucyl	1-6	0,00 zł	■	■
	RTX	1-8			
R-CHOP	Doksorubicyna	1-8	639,40 zł	■	■
	Winkrystyna	1-8			
	Cyklofosfamid	1-8			
	Prednizon	1-8			
	Fludarabina	1-6			
FCR	Cyklofosfamid	1-6	639,40 zł	■	■
	RTX	1-6			
	RTX	1			
RTX + CLB	RTX	1	2 250,08 zł	■	■
	Chlorambucyl	1			
	RTX	2-6			
	Chlorambucyl	2-6			
	Chlorambucyl	7-12			
	Chlorambucyl	7-12			
BEND	Bendamustyna	1-6	2 250,08 zł	■	■
COP	Cyklofosfamid	1-8	639,40 zł	■	■
	Winkrystyna	1-8			
	Prednizon	1-8			
FLU	Fludarabina	1-6	0,00 zł	■	■
GDP + RTX + G-CSF	Gemcytabina	1-6	9 038,90 zł	■	■
	Deksametazon	1-6			

Schemat	Substancja	Cykl	Koszt / cykl	Liczba cykli	Koszt całkowity
	Cisplatyna	1-6			
	RTX	1-6			
	Filgrastym	1-6			
	RTX	1-4			
	Epirubicyna	1-4			
	Mesna	1-4			
<b>IVE + RTX</b>	Etopozyd	1-4	5 384,87 zł	█	█
	Ifosfamid	1-4			
	Mesna	1-4			
	Mesna	1-4			
	Wenetoklaks	1	0,00 zł	█	
	Wenetoklaks	2	0,00 zł	█	
	Wenetoklaks	3	0,00 zł	█	
<b>VEN + RTX</b>	Wenetoklaks	4	0,00 zł	█	█
	Wenetoklaks	5-109	0,00 zł	█	
	RTX	2-7	639,40 zł	█	
<b>BEND + M</b>	Bendamustyna	1-6	2 250,08 zł	█	█
	Metylprednizolon	1-6			
<b>CP</b>	Cyklofosfamid	1-6	639,40 zł	█	█
	Prednizon	1-6			
	Bortezomib	1-8			
<b>VCD</b>	Cyklofosfamid	1-8	2 557,60 zł	█	█
	Deksametazon	1-8			
	Bortezomib	1-8	2 557,60 zł	█	█
<b>VD</b>	Deksametazon	1-8			
	RTX	1	2 557,60 zł	█	
<b>RTX + LEN</b>	RTX	2-5	63940 zł	█	█
	Lenalidomid	1-12	0,00 zł	█	
<b>Średnia ważona</b>					█

### 3.8.3. Koszty diagnostyki i monitorowania

#### 3.8.3.1. MONITOROWANIE W PROGRAMIE LEKOWYM

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w ramach kwalifikacji do leczenia ZAN wymagane są następujące badania:

- morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),

- ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT, bilirubina całkowita),
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza,
- badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA,
- badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA,
- test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym).

W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w - do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne). W analizie jako badanie rozważane do wykonania w przypadku pozawęzłowej lokalizacji chłoniaka uwzględniono gastroskopię.

W ramach monitorowania leczenia wykonywane będą następujące badania:

- badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące:
  - morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
  - AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;
  - stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,
- zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:
  - EKG;
- badania wykonywane w trakcie 4. miesiąca leczenia, lub w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu:
  - TK lub PET-TK lub NMR lub inne badania obrazowe – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Koszty badań wykonywanych w ramach kwalifikacji do leczenia ZAN oraz monitorowania terapii oszacowano na podstawie aktualnej wyceny wymienionych badań.

W pierwszej kolejności dla każdego z badań laboratoryjnych oraz badania EKG przypisano numer listy na podstawie *Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. (wraz z aktami zmieniającymi Nr 103/2023/DSOZ oraz Nr 2/2024/DSOZ) [72, 73]. Następnie, dla poszczególnych grup świadczeń, na podstawie warunków przedstawionych w wymienionym

zarządzeniu przypisano odpowiednie świadczenia specjalistyczne. Koszty jednostkowe tak określonych świadczeń specjalistycznych oraz pozostałych badań obrazowych przyjęto zgodnie z obowiązującymi Zarządzeniami Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (szczegóły poniżej).

### **Koszt badań wykonywanych w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego**

W tabeli poniżej zaprezentowano sposób rozliczenia badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego zgodnie z przyjętą metodyką (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
Badania laboratoryjne wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym

Badanie	Lista	Świadczenie	
Morfologia krwi z rozmazem	W1		
Ocena wydolności nerek i wątroby	stężenie kreatyniny	W1	
	eGFR	W1	
	kwas moczowy	W1	
	AST	W1	
	ALT	W1	
	bilirubina całkowita	W1	
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)	W1	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	
Badania przesiewowe w kierunku WZW typu B	HbsAg		W1
	HbcAb		W2
	HBV-DNA		W4
Badania przesiewowe w kierunku WZW typu C	anty-HCV		W2
	HCV-RNA		W4
Test ciążowy	W2		

Jednostkowy koszt powyższego świadczenia określono uwzględniając dane zawarte w Zarządzeniu Nr 57/2023/DSOZ (wraz z aktami zmieniającymi Nr 103/2023/DSOZ oraz Nr 2/2024/DSOZ) [72, 73]. Wycenę punktu określono na podstawie jednostek rozliczeniowych oraz kwoty zakontraktowanej na 2024 r. zaczerpniętych z *Informatora o umowach* dla produktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie onkologii (kod produktu: 02.1240.001.02) [71].

**Tabela 51.**  
Wycena świadczenia wykonywanego w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00	1,69 zł <sup>a</sup>	291,07 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 89 728 830,00, sumaryczna wartość kontraktów: 151 845 424,39 zł (dane z dnia 29.02.2024 r.)

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [74] w przypadku śledzionowego chłoniaka strefy brzożnej w ramach diagnostyki należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Dlatego w ramach niniejszej analizy, w przypadku badań obrazowych, dla których było więcej możliwości, uwzględniono badania dotyczące trzech lub więcej okolic anatomicznych.

Koszty badań obrazowych wymienionych wśród badań rozważanych przy kwalifikacji do leczenia ZAN przyjęto na podstawie danych z Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r. (wraz z aktami zmieniającymi Nr 103/2023/DSOZ oraz Nr 2/2024/DSOZ) [72, 73] oraz Zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ z dnia 29 listopada 2019 r. (wraz z aktami zmieniającymi: Nr 213/2020/DSOZ, Nr 8/2021/DSOZ, Nr 92/2021/DSOZ, Nr 205/2021/DSOZ, Nr 6/2022/DSOZ, Nr 100/2022/DSOZ, Nr 116/2022/DSOZ, Nr 143/2022/DSOZ, Nr 30/2023/DSOZ, Nr 48/2023/DSOZ, Nr 68/2023/DSOZ) [75, 76]. Wycenę punktu określono na podstawie jednostek rozliczeniowych i kwoty zakontraktowanej na 2024 r. [71]:

- dla pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w oparciu o dane dla produktu rozliczeniowego *pozytonowa tomografia emisyjna (PET)* (kod produktu: 11.7220.001.12),
- dla badania tomografii komputerowej (TK) na podstawie danych dla produktu rozliczeniowego *badania tomografii komputerowej (TK)* (kod produktu: 02.7220.072.02),
- dla badania rezonansu magnetycznego (RM) na podstawie danych dla produktu rozliczeniowego *badania rezonansu magnetycznego (RM)* (kod produktu: 02.7250.072.02),
- dla gastrokopii w oparciu o dane dla produktu rozliczeniowego *badanie endoskopowe przewodu pokarmowego – gastroscopia* (kod produktu: 02.0000.078.02).

**Tabela 52.**  
Wycena badań obrazowych rozważanych przy kwalifikacji do proponowanego programu lekowego

Kod produktu	Nazwa produktu	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000103	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 795,42	1,60 zł <sup>a</sup>	4 479,69 zł
5.10.00.0000104	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4 141,63		6 637,00 zł
5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274,00		386,31 zł
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00	1,41 zł <sup>b</sup>	678,16 zł
5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,00		795,19 zł
5.03.00.0000122	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	767,00	1,41 zł <sup>c</sup>	1 082,42 zł
5.03.00.0000123	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	1 050,00		1 481,81 zł
5.03.00.0000022	gastroskopia diagnostyczna (w przypadku wskazań obejmuje test ureazowy)	185,00	1,56 zł <sup>d</sup>	289,20 zł
5.03.00.0000089	gastroskopia diagnostyczna z biopsją - uwzględnia 1 badanie hist.-pat 1)	231,00		361,11 zł

Kod produktu	Nazwa produktu	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.03.00.0000008	gastroskopia diagnostyczna z biopsją - uwzględnia 2 lub więcej badań hist.-pat. 1)	294,00		459,60 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 81 059 874,33, sumaryczna wartość kontraktów: 129 899 243,67 zł  
 b) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 94 477 990,00, sumaryczna wartość kontraktów: 133 205 055,21 zł  
 c) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 287 531 626,00, sumaryczna wartość kontraktów: 405 777 502,64 zł  
 d) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 45 820 744,00, sumaryczna wartość kontraktów: 71 629 743,11 zł  
 (dane z dnia 29.02.2024 r.)

### **Koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym**

W tabeli poniżej zaprezentowano sposób rozliczenia badań laboratoryjnych oraz EKG wykonywanych w monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym zgodnie z przyjętą metodyką (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
**Badania laboratoryjne wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym**

Badanie	Lista	Świadczenie
Morfologia krwi z rozmazem	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
AST	W1	
ALT	W1	
Bilirubina całkowita	W1	
Stężenie kreatyniny	W1	
EKG <sup>a</sup>	W1	

Jednostkowy koszt powyższego świadczenia określono uwzględniając dane zawarte w Zarządzeniu Nr 57/2023/DSOZ (wraz z aktami zmieniającymi Nr 103/2023/DSOZ oraz Nr 2/2024/DSOZ) [72, 73]. Wycenę punktu określono na podstawie jednostek rozliczeniowych oraz kwoty zakontraktowanej na 2024 r. dla produktu rozliczeniowego *świadczenia w zakresie onkologii* (kod produktu: 02.1240.001.02) [71].

**Tabela 54.**  
**Wycena świadczenia wykonywanego w ramach monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	75,00	1,69 zł <sup>a</sup>	126,92 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 89 728 830,00, sumaryczna wartość kontraktów: 151 845 424,39 zł (dane z dnia 29.02.2024 r.)

Badania obrazowe wymienione w odniesieniu do monitorowania leczenia są zgodne z badaniami wskazanymi przy kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, a ich wycena została zaprezentowana w Tabeli 52.

## Podsumowanie

W tabeli poniżej zaprezentowano liczbę wykonywanych badań w ciągu roku zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (Tabela 55).

Tabela 55.  
Liczba świadczeń wykonywanych w ciągu roku w ramach proponowanego programu lekowego

Świadczenie / badanie	Liczba świadczeń w roku		
	Kwalifikacja do programu lekowego	Monitorowanie - I rok	Monitorowanie - kolejne lata
W14	1,00	0,00	0,00
W12	0,00	12,00	4,00
Badanie obrazowe	1,00	1,00	0,00
Gastroskopia	1,00	0,00	0,00

Koszt badania obrazowego różni się w zależności od rodzaju tego badania – najtańszym, poza gastroskopią wskazaną w przypadku postaci pozawęzłowej MZL, jest badanie tomografii komputerowej trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego, natomiast najdroższym pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II. Oszacowany koszt badania waha się od 386,31 zł do 6 637,00 zł. Koszty diagnostyki i monitorowania w proponowanym programie lekowym oszacowane przy uwzględnieniu najtańszego oraz najdroższego badania obrazowego zestawiono poniżej (Tabela 56). Koszt gastroskopii ustalono jako wartość środkową spośród trzech dostępnych wariantów badania, tj. koszt określony dla gastroskopii diagnostycznej z biopsją uwzględniającej 1 badanie histopatologiczne (361,11 zł).

Tabela 56.  
Minimalne i maksymalne oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w proponowanym programie lekowym na podstawie wyszczególnionych świadczeń

Kategoria	Świadczenie	Częstość		Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt	
		I rok	Kolejne lata		I rok	Kolejne lata
<b>Oszacowanie minimalne</b>						
Kwalifikacja	W14	1,00	0,00	291,07 zł	291,07 zł	0,00 zł
	Badanie obrazowe - TK	1,00	0,00	386,31 zł	386,31 zł	0,00 zł
	Gastroskopia	1,00	0,00	361,11 zł	361,11 zł	0,00 zł
Monitorowanie	W12	12,00	4,00	126,92 zł	1 523,04 zł	507,68 zł
	Badanie obrazowe - TK	1,00	0,00	386,31 zł	386,31 zł	0,00 zł
<b>Razem</b>					<b>2 947,86 zł</b>	<b>507,68 zł</b>
<b>Oszacowanie maksymalne</b>						
Kwalifikacja	W14	1,00	0,00	291,07 zł	291,07 zł	0,00 zł



Kategoria	Świadczenie	Częstość		Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt	
		I rok	Kolejne lata		I rok	Kolejne lata
	Badanie obrazowe - PET	1,00	0,00	6 637,00 zł	6 637,00 zł	0,00 zł
	Gastroskopia	1,00	0,00	361,11 zł	361,11 zł	0,00 zł
	W12	12,00	4,00	12692 zł	1 523,04 zł	507,68 zł
<b>Monitorowanie</b>	Badanie obrazowe - PET	1,00	0,00	6 637,00 zł	6 637,00 zł	0,00 zł
<b>Razem</b>					<b>15 449,23 zł</b>	<b>507,68 zł</b>

Oszacowane powyżej koszty porównano z wyceną diagnostyki w aktualnie obowiązującym programie lekowym „B.12FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (ICD-10: C82, C83, C85) [6, 7]. Wartości określono na podstawie Zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. (wraz z aktami zmieniającymi: Nr 183/2023/DGL oraz Nr 7/2024/DGL) [68, 69]. Koszt punktu przyjęto na podstawie jednostek rozliczeniowych oraz kwoty zakontraktowanej na 2024 r. dla produktu rozliczeniowego *Program lekowy - Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe* (kod produktu: 03.0000.312.02) [71].

Tabela 57.  
Koszt diagnostyki w obowiązującym programie lekowym „B.12FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe”

Kod świadczenia	Nazwa	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (piksanstron, polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 1 rok leczenia	2 528,50		4 146,74 zł
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab) – 1 rok terapii	2 997,63		4 916,11 zł
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, tafasytamab, ibrutynib) – 2 i kolejny rok terapii	1 112,64	1,64 zł <sup>a</sup>	1 824,73 zł
5.08.08.0000174	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B akcykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem albo breksukabtagenem autoleucelu – monitorowanie terapii	4 780,00		7 839,20 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 4 046 174,52, sumaryczna wartość kontraktów: 6 635 726,22 zł (dane z dnia 29.02.2024 r.)

Koszty monitorowania leczenia w I roku terapii dla aktualnie finansowanych opcji terapeutycznych znajdują się pomiędzy oszacowaniem minimalnym i maksymalnym przeprowadzonym na podstawie listy świadczeń z proponowanego programu lekowego, przy czym są one jednocześnie dużo niższe niż otrzymane oszacowanie maksymalne. Jednocześnie lista badań pomiędzy proponowanym programem lekowym oraz istniejącym programem lekowym jest w dużym stopniu zbieżna, a największe różnice występują w odniesieniu do częstości wykonywania wyszczególnionych badań. Leczenie o najwyższym koszcie monitorowania określonym w zarządzeniu (z zastosowaniem

aktykaptagenu cyloleucelu, tisagenlecleucelu albo breksukaptagenu autoleucelu) to terapie, których mechanizm działania jest inny od pozostałych opcji leczenia, a monitorowanie leczenia obejmuje wykonywanie TK, RM lub PET-TK co trzy miesiące przez okres 12 miesięcy od podania leku. W związku z powyższym jest mało prawdopodobne, aby w przypadku refundacji ze środków publicznych zanubrutynibu koszty monitorowania w proponowanym programie lekowym wyceniono zgodnie z wyznaczonym oszacowaniem maksymalnym. Zatem w niniejszej analizie koszty monitorowania leczenia ZAN określono w oparciu o aktualnie obowiązującą wycenę. W analizie podstawowej uwzględniono wartość dla świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab) – 1 rok terapii*, w scenariuszu minimalnym uwzględniono oszacowanie minimalne przeprowadzone w ramach niniejszej analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym przyjęto wartość dla świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aktykaptagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem albo breksukaptagenem autoleucelu – monitorowanie terapii* (Tabela 58).

**Tabela 58.**  
Diagnostyka i monitorowanie ZAN w proponowanym programie lekowym – scenariusze analizy

Scenariusz	Koszt roczny	Koszt na cykl
Analiza podstawowa	4 916,11 zł	376,87 zł
Analiza wrażliwości I (scenariusz C_M_ZAN_1)	2 947,86 zł	225,98 zł
Analiza wrażliwości II (scenariusz C_M_ZAN_2)	7 839,20 zł	600,95 zł

Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego, w obliczeniach przyjęto taki sam koszt monitorowania terapii w I roku i kolejnych latach analizy co, biorąc pod uwagę przeprowadzone oszacowania oraz aktualną wycenę diagnostyki i monitorowania dla programu lekowego B.12FM, jest podejściem konserwatywnym zawyżającym wydatki dla ZAN w horyzoncie czasowym analizy. Opisane powyżej koszty monitorowania w programie lekowym naliczane są wszystkim pacjentom kontynuującym terapię ZAN, zgodnie z uwzględnioną w analizie krzywą czasu trwania leczenia (TTD).

### 3.8.3.2. MONITOROWANIE LECZENIA POZA PROGRAMEM LEKOWYM

Koszt monitorowania terapii poza proponowanym programem lekowym przyjęto w oparciu o wycenę świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (kod 5.08.05.0000008) na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. [70]. Wycena punktu została określona na podstawie *Informatora o zawartych umowach NFZ dla produktu kontraktowego 03.0000.111.02 Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (dane dla 2024 r.) [71].

Zgodnie z Zarządzeniem świadczenie to rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące.

**Tabela 59.**  
**Roczny koszt świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt roczny
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,64 <sup>a</sup>	443,43 zł	2 660,55 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 62 464 369,44, sumaryczna wartość kontraktów: 102 434 509,89 zł (dane z dnia 29.02.2024 r.)

W tabeli poniżej zaprezentowano koszt monitorowania przypadający na jeden cykl (28 dni).

**Tabela 60.**  
**Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza proponowanym programem lekowym**

Parametr	Koszt roczny	Koszt na cykl (28 dni)
Koszt monitorowania poza programem lekowym	2 660,55 zł	203,96 zł

Opisane powyżej koszty monitorowania poza programem lekowym naliczane są wszystkim pacjentom kontynuującym terapię RTX, IBR, ACA oraz SoC zgodnie z uwzględnionymi w analizie krzywymi PFS.

### 3.8.3.3. MONITOROWANIE PACJENTA BEZ PROGRESJI I BEZ AKTYWNEGO LECZENIA

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu pacjenta, u którego nie wystąpiła progresja choroby oraz który aktualnie nie otrzymuje żadnego leczenia (czas trwania leczenia ZAN jest określony na podstawie krzywej TTD). W scenariuszu podstawowym przypisano koszt przypadający na jeden cykl w modelu, jak dla monitorowania leczenia poza programem lekowym na podstawie świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 60). W analizie wrażliwości koszt jednej wizyty określono na podstawie wyceny świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. [72, 73]). Wycena punktu została określona na podstawie *Informatora o zawartych umowach NFZ dla produktu kontraktowego 02.1240.001.Świadczenia w zakresie onkologii* (dane dla 2024 r.) [71]. Przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące.

**Tabela 61.**  
**Koszt monitorowania pacjenta bez progresji choroby i bez aktywnego leczenia uwzględniony w analizie wrażliwości**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (28 dni)
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,69 <sup>a</sup>	74,46 zł	34,25 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 89 728 830,00, sumaryczna wartość kontraktów: 151 845 424,39 zł (dane z dnia 29.02.2024 r.)

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w poszczególnych scenariuszach analizy koszt monitorowania pacjentów bez progresji choroby i bez aktywnego leczenia na cykl (Tabela 62).

Tabela 62.

Koszt monitorowania pacjenta bez progresji choroby i bez aktywnego leczenia – koszt na cykl

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	203,96 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz C_M_WT)	34,25 zł

### 3.8.3.4. MONITOROWANIE PO PROGRESJI CHOROBY

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w analizie założono, że koszt ich monitorowania jest taki sam, jak koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym. Koszt monitorowania po progresji choroby przyjęto zatem na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* [70] oraz przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na dwa miesiące (Tabela 63).

Tabela 63.

Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta po progresji choroby

Parametr	Koszt na cykl (28 dni)
Koszt monitorowania po progresji choroby	203,96 zł

### 3.8.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- anemia,
- biegunka,
- gorączka,
- nadciśnienie tętnicze,
- neutropenia,
- trombocytopenia,
- zapalenie płuc,
- zapalenie płuc związane z COVID-19,
- zmniejszenie liczby neutrofilii,
- zmniejszenie liczby płytek krwi.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.3. Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w I cyklu modelu).

Przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją. Koszt leczenia anemii, trombocytopenii, zmniejszenia liczby płytek krwi, gorączki, nadciśnienia tętniczego, zapalenia płuc oraz zapalenia płuc związanego z COVID-19 oszacowano na podstawie średnich wartości jednostek

hospitalizacji dla Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) raportowanych w ramach statystyk JGP (dane za rok 2022) [77]. Podane wartości ważono liczbą hospitalizacji w 2022 roku. W obliczeniach uwzględniono wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na II połowę 2023 r [71] dla odpowiednich produktów kontraktowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
Koszty leczenia anemii, trombocytopenii, zmniejszonej liczby płytek krwi, gorączki, nadciśnienia tętniczego, zapalenia płuc i zapalenia płuc związanego z COVID-19

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2022 r.	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2022 r.	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji
<b>Anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi</b>				
S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	38 826	11 494,04		18 851,18 zł
S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	55 009	4 015,56	1,64 zł <sup>a</sup>	6 585,85 zł
S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	18 218	797,27		1 307,59 zł
<b>Średnia ważona</b>				<b>9 977,59 zł</b>
<b>Gorączka</b>				
S55E – Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.	356	2 417,70	1,66 zł <sup>b</sup>	<b>4 015,27 zł</b>
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>				
E86 – Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	511	6 080,78		10 094,09 zł
E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	962	3 840,00	1,66 zł <sup>c</sup>	6 374,40 zł
E88 – Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	20 072	1 583,87		2 629,22 zł
<b>Średnia ważona</b>				<b>2 973,50 zł</b>
<b>Zapalenie płuc</b>				
D18 – Zapalenie płuc, nietypowe wirusowe	22 224	4 973,26	1,66 zł <sup>b</sup>	8 262,90 zł
D48 – zapalenie płuc bez pw	26 881	2 309,04		3 836,39 zł
<b>Średnia ważona</b>				<b>5 839,75 zł</b>
<b>Zapalenie płuc związane z COVID-19</b>				
D18 – Zapalenie płuc, nietypowe wirusowe	22 224	4 973,26		8 262,90 zł
D52 – Niewydolność oddechowa	17 746	7 810,25	1,66 zł <sup>b</sup>	12 976,47 zł
S57 – Inne choroby wirusowe	9 514	1 893,84		3 146,55 zł
<b>Średnia ważona</b>				<b>8 969,60 zł</b>

Dane z dnia 29.02.2024 r.

- a) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na II połowę 2023 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4240.030.02 *Onkologia kliniczna – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 5 645 294,00; sumaryczna wartość kontraktów: 9 258 751,36
- b) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na II połowę 2023 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4000.030.02 *Choroby wewnętrzne – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 12 440 960,00; sumaryczna wartość kontraktów: 20 670 236,48
- c) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na II połowę 2023 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4100.030.02 *Kardiologia – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 106 534 986,36; sumaryczna wartość kontraktów: 176 868 077,35

Koszt leczenia biegunki, neutropenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [78]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013–2023 [79]. W analizie przyjęto, że koszty leczenia zmniejszonej liczby neutrofilii są takie same jak koszty leczenia neutropenii. Szczegółowe dane zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 65).

**Tabela 65.**  
**Koszty leczenia biegunki, neutropenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii**

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	3 878,47 zł
Neutropenia	5 771,29 zł	7 826,49 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	7 826,49 zł

### 3.8.5. Koszty 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 [71] oraz Zarządzeniu Nr 196/2021/DOSZ 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 aktem zmieniającym Nr 45/2023/DSOZ) [80, 81] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną.

**Tabela 66.**  
**Wycena osobodnia dla świadczeń opieki terminalnej**

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Taryfa	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Wycena osobodnia
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1	102,30 zł <sup>a</sup>	624,02 zł
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,0	100,51 zł <sup>b</sup>	100,51 zł

- a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 6 299 191,71, sumaryczna wartość kontraktów: 644 394 047,20 zł
- b) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 4 200 119,89, sumaryczna wartość kontraktów: 422 155 038,11 zł dane z dnia 29.02.2024 r.

Na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami wyznaczono średni ważony koszt jednostkowy na 2024 r., gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 67.**  
**Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie**

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	624,02 zł	6 299 192	60,0%	30,44	18 993,52 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	100,51 zł	4 200 120	40,0%	30,44	3 059,28 zł
<b>Średni koszt</b>					<b>12 619,23 zł</b>

## 4. Wyniki

### 4.1. Wyniki zdrowotne

#### 4.1.1. Wyniki analizy użyteczności-kosztów

[Redacted text]

Tabela 68.  
Wyniki oceny klinicznej – analiza użyteczności-kosztów

Parametr	ZAN	SoC	RTX	IBR	ZAN vs SoC	ZAN vs RTX	ZAN vs IBR
LY	■	■	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■	■	■

#### 4.1.2. Wyniki analizy konsekwencji-kosztów

[Redacted text]

Tabela 69.  
Wyniki oceny klinicznej – analiza konsekwencji-kosztów

Parametr	ZAN	ACA
LY	■	■



Parametr	ZAN	ACA
QALY	■	■

## 4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

### 4.2.1. Wyniki analizy użyteczności-kosztów

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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]

#### 4.2.2. Wyniki analizy konsekwencji-kosztów

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

**LY**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

### 4.3.2. ZAN vs RTX

#### **QALY**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

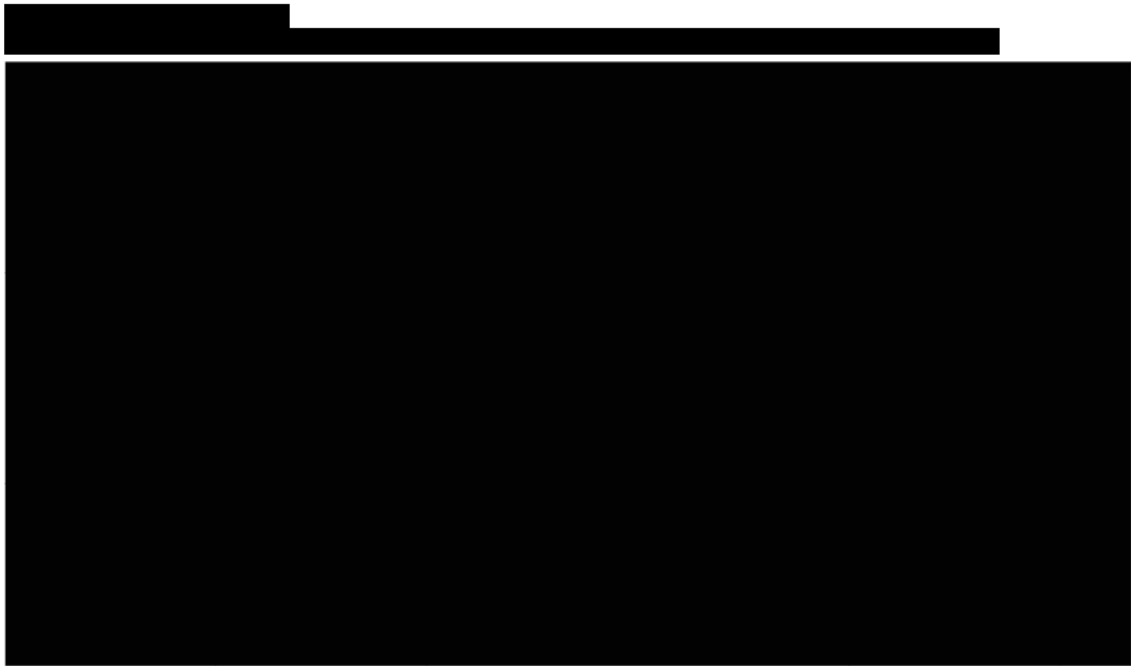


The table content is completely redacted with black bars.

**LY**



The table content is completely redacted with black bars.



The table content is completely redacted with black bars.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 4.3.3. ZAN vs IBR

#### QALY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

**LY**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

## 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 83.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Porównanie	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
H	Wszystkie	Horyzont czasowy (32)	10	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (rozdz. 2.6)	SA_in_horizon
D	Wszystkie	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (rozdz. 2.10)	SA_in_discount_cost SA_in_discount_effect
PC1	ZAN vs SoC	Powierzchnia ciała	████████	Zbadanie wpływu na wyniki analizy (rozdz. 3.1)	SA_in_BSA
PC2	ZAN vs RTX	████████	████████		
MC1	ZAN vs SoC	Masa ciała (75,52 kg)	67,97 kg	Zbadanie wpływu na wyniki analizy (rozdz. 3.1)	SA_in_Bodyweight
MC2			83,07 kg		
PFS_ZAN	Wszystkie	Rozkład krzywej określającej przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów stosujących ZAN ████████	████████	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.5)	input_PFSdistr_tx1
TTD_ZAN	Wszystkie	Rozkład krzywej określającej czas do przerwania leczenia u pacjentów stosujących ZAN (████████)	████████	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.5)	input_TTDdistr_tx1
TTD_ZAN_2	Wszystkie	Czas do przerwania leczenia ZAN w oparciu o krzywą TTD	Czas do przerwania leczenia ZAN w oparciu o krzywą PFS	Zbadanie wpływu na wyniki analizy (rozdz. 3.2.5)	Arkusz <i>Survival</i> , Komórka E11
OS_ZAN	Wszystkie	Rozkład krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentów stosujących ZAN ████████	████████	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.5)	input_OSdistr_tx1

Scenariusz	Porównanie	Zmieniający parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
OS_RTX	ZAN vs RTX	Współczynnik hazardu dla porównania RTX vs ZAN (████████)	████████	Brak istotności statystycznej w zakresie różnic dla przeżycia całkowitego pomiędzy porównywanymi interwencjami (rozdz. 3.2.5)	input_OShr_tx_2
OS_IBR	ZAN vs IBR	Współczynnik hazardu dla porównania IBR vs ZAN (████████)	████████	Brak istotności statystycznej w zakresie różnic dla przeżycia całkowitego pomiędzy porównywanymi interwencjami (rozdz. 3.2.5)	input_OShr_tx_3
SoC_HMRN	ZAN vs SoC	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	Alternatywna wartość HR (rozdz. 3.2.5)	input_HR_vs_SoC
PFS_ACA	ZAN vs ACA	Rozkład krzywej określającej przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów stosujących ACA (████████)	████████	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.5)	input_PFSdist_r_ACA
OS_ACA	ZAN vs ACA	Rozkład krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentów stosujących ACA (████████)	████████	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.5)	input_OSdistr_ACA
U_1	Wszystkie	Użyteczność dla stanu zdrowia po progresji choroby (na podstawie danych z analizy NICE TA627: 0,808)	Na podstawie danych z analizy CADTH pCODR 2012: 0,618	Alternatywne źródło danych (rozdz. 3.5.1)	Arkusz Utilities, komórka L13
U_Age	Wszystkie	Modyfikacja użyteczności związana z wiekiem (Uwzględniona)	Nieuwzględniona	Alternatywne założenie (rozdz. 3.5.2)	Arkusz Utilities, komórka L11
RDI-ZAN	Wszystkie	Intensywność dawki ZAN (na podstawie danych z badania MAGNOLIA: ██████)	Założenie: 100%	Alternatywne założenie (rozdz. 3.7)	Arkusz Costs, komórka L94
SoC_D_HMRN	ZAN vs SoC	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	Alternatywne założenie (rozdz. 3.8.1.2)	Arkusz SoC_calculations, komórka F5
SoC_D_BIA	ZAN vs SoC	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	Opinie ekspertów, Tabela 35		

Scenariusz	Porównanie	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
C_A	Wszystkie	Koszt podania leków doustnych (brak kosztu podania)	Koszt świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (dla ZAN) lub świadczenia podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (leki stosowane poza programem lekowym)	Alternatywne założenie (rozd. 3.8.2)	Arkusz <i>Costs</i> , komórka L166
C_M_ZAN_1	Wszystkie	Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia ZAN (koszt roczny: 4 916,11 zł)	2 947,86 zł	Alternatywne założenie (rozd. 3.8.3.1)	Arkusz <i>Costs</i> , komórka L215
C_M_ZAN_2	Wszystkie		7 839,20 zł	Alternatywne założenie (rozd. 3.8.3.1)	
C_M_T	Wszystkie	Koszt monitorowania pacjenta bez aktywnego leczenia (203,96 zł)	34,25 zł	Alternatywne założenie (rozd. 3.8.3.3)	Arkusz <i>Resource use</i> , komórka I48






















## 5.4. Podsumowanie

### ZAN VS SOC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### ZAN VS RTX

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### ZAN VS IBR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### ZAN VS ACA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 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 wyjściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 6.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego (szczegóły w aneksie, rozdz. A.2.1) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

### 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.

W niniejszej analizie walidacja zewnętrzną przeprowadzono w ramach analizy skuteczności porównywanych terapii i zaprezentowano w rozdz. 3.2.4.

## 7. Podsumowanie i wnioski

### WYNIKI ZDROWOTNE

#### *Wyniki analizy użyteczności-kosztów*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### *Wyniki analizy konsekwencji-kosztów*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### WYNIKI EKONOMICZNE

#### *Wyniki analizy użyteczności-kosztów*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W

przypadku porównania z **SoC** oraz **IBR oszacowane wartości są niższe od przyjętego progu opłacalności**, natomiast dla porównania z **RTX** oszacowana wartość jest wyższa od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł).

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku porównania z **SoC** oraz **IBR oszacowane wartości są niższe od przyjętego progu opłacalności**, natomiast dla porównania z **RTX** oszacowana wartość jest wyższa od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł).

### **Wyniki analizy konsekwencji-kosztów**

[REDACTED]

### **WNIOSKI**

Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS wskazują, że:

- terapia ZAN jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z terapią SoC – oszacowane wskaźniki ICER oraz ICUR są poniżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności (190 380 zł),
- terapia ZAN nie jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z terapią RTX – oszacowane wskaźniki ICER oraz ICUR są powyżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności,
- terapia ZAN jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z terapią IBR – oszacowane wskaźniki ICER oraz ICUR są poniżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności,
- w dożywotnim horyzoncie czasowym koszt uzyskania roku życia oraz koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością przy zastosowaniu ZAN jest niższy niż przy zastosowaniu ACA.

[REDACTED]

## 8. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności ZAN wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność ZAN określono na podstawie krzywej przeżycia całkowitego, krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby oraz krzywej czasu do przerwania terapii. Krzywe OS, PFS i TTD były dostępne w ograniczonym horyzoncie czasowym badań klinicznych. Z tego względu niezbędna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.
- Dla komparatorów brak jest danych odnośnie TTD, dlatego w analizie koszt terapii dla komparatorów naliczono w oparciu o krzywą PFS.
- Charakterystykę początkową pacjentów określono w oparciu o dane z połączonych badań MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003. Wykorzystanie danych z badań klinicznych pozwala zachować spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie wynikami klinicznymi (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ZAN) oraz charakterystyką pacjentów, dla których wyniki te zostały uzyskane. Ze względu na brak odpowiednich danych z badań klinicznych, średnią masę ciała określono na podstawie danych GUS [12, 13].
- Udziały schematów stosowanych w ramach terapii opartej na RTX ustalono na podstawie danych z [REDACTED]. W analizie wrażliwości przetestowano udziały określone w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego.
- Koszt monitorowania leczenia ZAN określono w oparciu o aktualnie obowiązującą wycenę dla świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab) – 1 rok terapii*. Przeprowadzono w tym zakresie analizy wrażliwości.
- Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego, w obliczeniach przyjęto taki sam koszt monitorowania terapii w I roku i kolejnych latach analizy, co biorąc pod uwagę przeprowadzone oszacowania oraz aktualną wycenę diagnostyki i monitorowania dla programu lekowego B.12FM jest podejściem konserwatywnym zawyżającym wydatki dla ZAN w horyzoncie czasowym analizy.
- W analizie uwzględniono względną intensywność dawkowania. Wartość dla ZAN określono na podstawie danych z badania klinicznego MAGNOLIA. Intensywność dawkowania dla komparatorów nie była dostępna, dlatego za autorami modeli oryginalnych, przyjęto ją na poziomie

100%. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym intensywność dawki ZAN również przyjęto na poziomie 100%.



## 9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności zanubrutynibu (Brukinsa®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, ang. *marginal zone lymphoma*), zgodnie z następującymi kryteriami: wiek 18 lat lub powyżej, przebyte wcześniejsze leczenie z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20, stan sprawności wg ECOG (WHO) 0-2 oraz brak przeciwwskazań do stosowania zanubrutynibu, które wynikają z ChPL.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną [4] komparatorem dla niniejszej analizy jest standard postępowania (SoC), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie, tj. rytuksymab w monoterapii (RTX) lub w skojarzeniu z bendamustyną (RTX+BEND) lub chlorambucylem (RTX+CLB) lub cyklofosfamidem (RTX+C) lub lenalidomidem (RTX+LEN) lub schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, foksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub ibrutynib w monoterapii (IBR) lub akalabrutynib w monoterapii (ACA).

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o analizę kliniczną [4], w której zaprezentowano wyniki:

- porównania pośredniego z dostosowaniem populacji (MAIC) dla: ZAN vs SoC, ZAN vs RTX oraz ZAN vs IBR,
- zestawienia jakościowego z RTX, RTX+LEN, RTX+BEND, RTX+BEND/R-CHOP, IBR, ACA.

Mając na uwadze dostępność dowodów naukowych oraz definicję komparatora przyjętą w analizie w niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki dla następujących porównań: SoC, IBR, ACA oraz RTX stosowanym w monoterapii.

Dane odpowiednie do zasilenia modelu zaczerpnięto z uwzględnionych w analizie klinicznej [4] badań klinicznych, [REDACTED]. Porównania: ZAN vs SoC, ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX dokonano metodą MAIC z zastosowaniem względnego efektu leczenia (HR). Porównanie ZAN vs ACA wykonano w postaci zestawienia kosztów oraz efektów zdrowotnych.

W analizie nie uwzględniono kosztów kolejnych linii leczenia. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie problemu decyzyjnego [3], u większości pacjentów z wykrytym MZL leczenie nie prowadzi do całkowitego wyzdrowienia, a celem terapii jest uzyskanie remisji, które są częste, lecz krótkotrwałe.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





## 10. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
2. 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.
3. ██████████ (2024) Analiza problemu decyzyjnego. Zanubrutynib (Brukinsa®) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzożnej.
4. ██████████ (2024) Analiza kliniczna. Zanubrutynib (Brukinsa®) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzożnej.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>.
7. Sprostowanie do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2024-r>.
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. RDTL. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/produkty-lecznicze/rdtl/>.
9. ██████████
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf>.
11. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>.
12. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,6,7.html>.
13. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r-,6,5.html>.
14. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. (2021) IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 21(1):111.
15. GUS. Trwanie życia w 2022 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>.
16. (2023) PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (13.10.2023).
17. (2012) Bendamustine (Treanda) for Non-Hodgkin Lymphoma. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-treandanhl-fn-egr.pdf>.
18. (2020) Technology Appraisal [TA627]. Lenalidomide for treated follicular lymphoma and marginal zone lymphoma [ID1374]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/documents/committee-papers>.
19. Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A. (2022) Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.

20. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
21. Brukinsa (zanubrutynib) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf).
22. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, Lv F, Li W, Yañez E, Sapunarova K, Lin T, Jin J, Jurczak W, Hamed A, Wang M-C, Baker R, Bondarenko I, Zhang Q, i in. (2021) Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22(5):678–689.
23. Noy A, Vos S de, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, Collins GP, Ma S, Coleman M, Peles S, Smith S, Barrientos JC, Smith A, Munneke B, Dimery I, i in. (2017) Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 129(16):2224–2232.
24. Strati P, Coleman M, Champion R, Ma S, Patti C, Levy MY, Lossos IS, Geethakumari PR, Lam S, Calvo R, Higgins K, Budde LE. (2022) A phase 2, multicentre, open-label trial ( ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 199(1):76–85.
25. The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. Guidance for Lymphoma. Dostęp: <https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/professionals/guidance/haematology/lymphoma>.
26. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Chemotherapy protocols. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/health-professionals/chemotherapy-protocols>.
27. Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance . Guidance and protocols. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/protocols/>.
28. Chemotherapy protocol for rituximab-venetoclax (cycle 1). University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/CLL/VR-RituximabVenetoclaxCycle-1-VenetoclaxDoseTitration.pdf>.
29. Chemotherapy protocol for rituximab-venetoclax (cycle 2plus). University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/CLL/VR-RituximabVenetoclax-Cycle-2-Onwards.pdf>.
30. Zarzio (filgrastym) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zarzio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zarzio-epar-product-information_pl.pdf).
31. Revlimid (lenalidomid) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf).
32. Chemotherapy protocol for lenalidomide and rituximab. Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/06/Lenalidomide-and-Rituximab-v1.pdf>.
33. Chemotherapy protocol for bendamustine-rituximab. University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/Bendamustine-Rituximab.pdf>.
34. Chemotherapy protocol for bendamustine-rituximab. Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/R-Bendamustine-90-NHL.pdf>.
35. Chemotherapy protocol for R-CVP (cyclophosphamide-prednisolone-rituximab-vincristine). University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/RCVP-Cyclophosphamide-Prednisolone-Rituximab-Vincristine-Ver-1.2.pdf>.
36. Chemotherapy protocol for (R)CVP ( cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, rituximab). Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/R-CVP.pdf>.
37. Chemotherapy protocol for cyclophosphamide-prednisolone-rituximab. University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/Cyclophosphamide-Prednisolone-Rituximab-R-CP-21.pdf>.
38. Chemotherapy protocol for chlorambucil. Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/Chlorambucil.pdf>.
39. Chemotherapy protocol for R-CHOP (rituximab-doxorubicin-vincristine-cyclophosphamide-prednisolone). Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/R-CHOP.pdf>.
40. Chemotherapy protocol for FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/FCR-1-1.pdf>.
41. Chemotherapy protocol for chlorambucil-rituximab. University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/CLL/Chlorambucil-7-Rituximab-Split.pdf>.

42. Chemotherapy protocol for Bendamustine 120 (Relapsed/refractory NHL). Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/Bendamustine-120-NHL.pdf>.
43. The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. Systemic Anti Cancer Therapy Protocol for GDP +/- Rituximab. Dostęp: [https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/9116/8752/3656/GDP\\_-\\_Rituximab\\_Relapsed\\_or\\_Refractory\\_Hodgkins\\_or\\_Non-Hodgkins\\_Lymphoma.pdf](https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/9116/8752/3656/GDP_-_Rituximab_Relapsed_or_Refractory_Hodgkins_or_Non-Hodgkins_Lymphoma.pdf).
44. Chemotherapy protocol for cisplatin-dexamethasone-gemcitabine-rituximab. University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/RGDP-Cisplatin-Dexamethasone-Gemcitabine-Rituximab.pdf>.
45. The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. Systemic Anti Cancer Therapy Protocol for IVE +/- Rituximab. Dostęp: [https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/4016/8752/9279/IVE\\_-\\_Rituximab\\_Relapsed\\_or\\_Refractory\\_Lymphoma.pdf](https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/4016/8752/9279/IVE_-_Rituximab_Relapsed_or_Refractory_Lymphoma.pdf).
46. Chemotherapy protocol for bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD). Somerset, Wiltshire, Avon & Gloucestershire Cancer Alliance. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/VCD.pdf>.
47. Chemotherapy protocol for lenalidomide-rituximab. University Hospital Southampton. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/Lenalidomide-Rituximab-IV.pdf>.
48. Clinical Study Report. A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutynib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. Protocol Number: BGB-3111-214.
49. (2023) The Clinical Management and Outcome of Marginal Zone Lymphoma (MZL) with a Focus on Relapsed/Refractory Disease: A report from the Haematological Malignancy Research Network (HMRN) [materiały dostarczone przez Zamawiającego].
50. ██████████ (2024) Analiza wpływu na budżet. Zanubrutynib (Brukinsa®) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzożnej.
51. ██████████.
52. Encorton (prednizon) - charakterystyka produktu leczniczego.
53. Predasol (prednizolon) - charakterystyka produktu leczniczego.
54. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8496.html>.
55. IkarPro. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
56. „Dostawa produktów leczniczych w ramach chemioterapii, programów lekowych oraz poza programem w podziale na 102 części; DZPUCK.262.187.2023”. Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/113640/details>.
57. DZP.242.808.2023 - Dostawa leków onkologicznych. Postępowanie nr Z260/3159. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu. Dostęp: [https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania\\_email,147032,799116a756b1e43b0dd8e1951d748a1d.html](https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,147032,799116a756b1e43b0dd8e1951d748a1d.html).
58. Postępowanie: DFP.271.137.2023.ADB Dostawa produktów leczniczych (DFP.271.137.2023.ADB). Szpital Uniwersytecki w Krakowie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/829343>.
59. WSzS.DEZ.26.069.2023 - Dostawa produktów leczniczych dla Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie. Postępowanie nr Z130/2116. Dostęp: [https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania\\_email,143061,537b5b14c7109f4c3971b1055d6f378a.html](https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania_email,143061,537b5b14c7109f4c3971b1055d6f378a.html).
60. Postępowanie: IZP.2411.203.2023.MM IZP.2411.203.2023.MM. Zakup i dostawa leków onkologicznych do apteki szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017>.
61. Dostawa produktów farmaceutycznych do apteki szpitalnej. Postępowanie: 5/PN/2023. Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. Dostęp: <https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/pn/zamojskiszpital/demand/notice/public/111493/details>.
62. Postępowanie: D10.251.57.G.2023 D10.251.57.G.2023 Dostawa produktów leczniczych z programów lekowych, różnych produktów leczniczych, preparatów mlekozastępczych, kontrastów, substancji recepturowych oraz wyrobów medycznych. Copernicus Podmiot Leczniczy Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/808657>.
63. Postępowanie: ZP-23-124UN. Dostawa leków 46. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A.Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/810324>.
64. Dostawa leków do apteki szpitalnej. Postępowanie: 4/PN/2023. Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. Dostęp: <https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/pn/zamojskiszpital/demand/notice/public/104760/details>.

65. Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17\\_2022\\_DGL](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17_2022_DGL).
66. Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1768/Zarządzenie-62\\_2023\\_DGL](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1768/Zarządzenie-62_2023_DGL).
67. Zarządzenie Nr 165/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 listopada 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2065/Zarządzenie-165\\_2023\\_DGL](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2065/Zarządzenie-165_2023_DGL).
68. 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](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarządzenie-175_2023_DGL).
69. Zarządzenie Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-72024dgl,7748.html>.
70. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-102024dgl,7750.html>.
71. Informator o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01>.
72. 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](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ).
73. Zarządzenie Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/>.
74. Kalinka E. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Chłoniaki strefy brzożnej. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.7.Chłoniaki\\_strefy\\_brzożnej\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.7.Chłoniaki_strefy_brzożnej_200520.pdf).
75. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1672019dsoz,7081.html>.
76. Zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1778/Zarządzenie-68\\_2023\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1778/Zarządzenie-68_2023_DSOZ).
77. Statystyki NFZ. Świadczenia JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
78. Lugowska I, Niewada M, Jakubczyk M, Barszcz E, Wysocki P, Ziobro M, Szkultecka-Dębek M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
79. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2023 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2023-roku,2,146.html>.
80. 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://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962021dsoz,7450.html>.
81. Zarządzenie Nr 45/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
82. (2023) Cochrane Library. Dostęp: 2023-10-13.
83. (2023) AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/> (13.10.2023).
84. (2023) NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (13.10.2023).

85. (2023) ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (13.10.2023).
86. (2023) PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (13.10.2023).



# 11. Spis tabel, wykresów i rysunków

## SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki MAIC dla porównania ZAN vs SoC / terapie oparte na RTX – dane z analizy klinicznej.....	15
Tabela 2.	Wyniki MAIC dla porównań dodatkowych (ZAN vs IBR, ZAN vs RTX) – dane z analizy klinicznej.....	15
Tabela 3.	Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań .....	16
Tabela 4.	Prognozowana długość życia (wartości zdyskontowane) pacjentów z populacji docelowej analizy .....	24
Tabela 5.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej.....	28
Tabela 6.	Statystyki ekstrapolacji PFS dla ZAN – AIC/BIC .....	30
Tabela 7.	Statystyki ekstrapolacji TTD dla ZAN – AIC/BIC .....	34
Tabela 8.	Statystyki ekstrapolacji OS dla ZAN – AIC/BIC .....	36
Tabela 9.	Wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem typu MAIC uwzględnione w analizie.....	40
Tabela 10.	Współczynniki HR uwzględnione w obliczeniach– analiza podstawowa .....	40
Tabela 11.	Wyniki porównania pośredniego ZAN vs SoC z dostosowaniem typu MAIC – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz SoC_HMRN) .....	42
Tabela 12.	Statystyki ekstrapolacji PFS i OS dla ACA – AIC/BIC .....	43
Tabela 13.	Odsetki przeżycia całkowitego dla 76 pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL wcześniej leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 – [REDACTED] .....	45
Tabela 14.	OS w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych krzywych parametrycznych rozważanych w analizie .....	45
Tabela 15.	Najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne do krzywej Kaplana-Meiera dla ZAN względem statystyk AIC/BIC .....	47
Tabela 16.	Rozkłady parametryczne uwzględnione w modelowaniu OS, PFS i TTD dla ZAN – scenariusze analizy.....	48
Tabela 17.	Krzywa określająca czas do przerwania leczenia ZAN – scenariusze analizy .....	48
Tabela 18.	Wartości HR uwzględnione w analizie dla porównań ZAN vs RTX, ZAN vs IBR i ZAN vs SoC – scenariusze analizy.....	48
Tabela 19.	Najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne do krzywej Kaplana-Meiera dla ACA względem statystyk AIC/BIC .....	49
Tabela 20.	Rozkłady parametryczne uwzględnione w modelowaniu OS i PFS dla ACA – scenariusze analizy .....	50
Tabela 21.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie .....	50
Tabela 22.	Śmiertelność naturalna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS).....	51
Tabela 23.	Wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania MAGNOLIA .....	53
Tabela 24.	Wartości użyteczności dla stanu zdrowia po progresji choroby raportowane w opublikowanych analizach.....	53
Tabela 25.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie – scenariusze analizy .....	54
Tabela 26.	Użyteczności dla populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii – wartości z publikacji Hernandez 2022 .....	54
Tabela 27.	Dostosowanie użyteczności do wieku – scenariusze analizy .....	56
Tabela 28.	Dawkowanie RTX stosowanego w monoterapii uwzględnione w analizie .....	56
Tabela 29.	Dawkowanie IBR uwzględnione w analizie.....	57
Tabela 30.	Dawkowanie ACA uwzględnione w analizie .....	57
Tabela 31.	Dawkowanie schematów opartych na RTX uwzględnionych w niniejszej analizie .....	59
Tabela 32.	Względna intensywność dawki uwzględniona w obliczeniach – analiza podstawowa.....	63
Tabela 33.	Względna intensywność dawki ZAN – scenariusze analizy.....	63

██████████ ██████████ .....	64
Tabela 35. Udziały schematów leczenia wchodzących w skład terapii opartej na RTX – scenariusze analizy .....	65
Tabela 36. Koszty uwzględnionych substancji czynnych raportowe w komunikacie NFZ .....	67
Tabela 37. Realne ceny analizowanych substancji czynnych – dane NFZ dostępne w serwisie IkarPro .....	67
Tabela 38. Dane z przetargów na zakup ibrutynibu, akalabrutynibu oraz wenetoklaksu.....	68
Tabela 39. Limit finansowania analizowanych substancji czynnych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii.....	69
Tabela 40. Odpłatność płatnika publicznego za 1 mg substancji czynnych dostępnych w ramach wykazu otwartego .....	70
Tabela 41. Koszt za 1 mg substancji czynnych – wartości uwzględnione w analizie .....	70
Tabela 42. Koszty przypadające na jedno podanie leku dla schematów uwzględnionych w niniejszej analizie – analiza podstawowa.....	71
Tabela 43. Koszty leków przypadające na cykl dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA uwzględnione w analizie .....	73
Tabela 44. Średnia liczba cykli leczenia z zastosowaniem poszczególnych leków dla schematów uwzględnionych w ramach terapii SoC .....	74
Tabela 45. Całkowite koszty terapii wchodzących uwzględnionych w ramach SoC – analiza podstawowa.....	76
Tabela 46. Założenia przyjęte do oszacowania kosztów podania schematów uwzględnionych w analizie .....	78
Tabela 47. Świadczenia na podstawie, których określono koszty podania leków .....	81
Tabela 48. Koszty podania przypadające na cykl dla ZAN, RTX, IBR oraz ACA uwzględnione w analizie .....	81
Tabela 49. Całkowity koszt podania SoC uwzględniony w analizie.....	82
Tabela 50. Badania laboratoryjne wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym .....	85
Tabela 51. Wycena świadczenia wykonywanego w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.....	85
Tabela 52. Wycena badań obrazowych rozważanych przy kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.....	86
Tabela 53. Badania laboratoryjne wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym .....	87
Tabela 54. Wycena świadczenia wykonywanego w ramach monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym.....	87
Tabela 55. Liczba świadczeń wykonywanych w ciągu roku w ramach proponowanego programu lekowego.....	88
Tabela 56. Minimalne i maksymalne oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w proponowanym programie lekowym na podstawie wyszczególnionych świadczeń .....	88
Tabela 57. Koszt diagnostyki w obowiązującym programie lekowym „B.12FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” .....	89
Tabela 58. Diagnostyka i monitorowanie ZAN w proponowanym programie lekowym – scenariusze analizy .....	90
Tabela 59. Roczny koszt świadczenia okresowa <i>ocena skuteczności chemioterapii</i> .....	91
Tabela 60. Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza proponowanym programem lekowym .....	91
Tabela 61. Koszt monitorowania pacjenta bez progresji choroby i bez aktywnego leczenia uwzględniony w analizie wrażliwości.....	91
Tabela 62. Koszt monitorowania pacjenta bez progresji choroby i bez aktywnego leczenia – koszt na cykl.....	92
Tabela 63. Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta po progresji choroby .....	92
Tabela 64. Koszty leczenia anemii, trombocytopenii, zmniejszonej liczby płytek krwi, gorączki, nadciśnienia tętniczego, zapalenia płuc i zapalenia płuc związanego z COVID-19 .....	93
Tabela 65. Koszty leczenia biegunki, neutropenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii.....	94
Tabela 66. Wycena osobodnia dla świadczeń opieki terminalnej.....	94
Tabela 67. Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie .....	95
Tabela 68. Wyniki oceny klinicznej – analiza użyteczności-kosztów .....	96
Tabela 69. Wyniki oceny klinicznej – analiza konsekwencji-kosztów .....	96

[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	98
[REDACTED]	[REDACTED]	98
[REDACTED]	[REDACTED]	98
[REDACTED]	[REDACTED]	99
[REDACTED]	[REDACTED]	99
[REDACTED]	[REDACTED]	100
[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	102
[REDACTED]	[REDACTED]	104
[REDACTED]	[REDACTED]	105
[REDACTED]	[REDACTED]	106
[REDACTED]	[REDACTED]	108
Tabela 83.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	109
[REDACTED]	[REDACTED]	112
[REDACTED]	[REDACTED]	113
[REDACTED]	[REDACTED]	114
[REDACTED]	[REDACTED]	115
[REDACTED]	[REDACTED]	117
[REDACTED]	[REDACTED]	118
[REDACTED]	[REDACTED]	119
Tabela 91.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	142
[REDACTED]	[REDACTED]	145
Tabela 93.	Współczynniki ICUR, ICER, CUR oraz CER – analiza użyteczności-kosztów – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS	146
[REDACTED]	[REDACTED]	146
[REDACTED]	[REDACTED]	146
[REDACTED]	[REDACTED]	147
Tabela 97.	Współczynniki CUR oraz CER – analiza konsekwencji-kosztów – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS	147
[REDACTED]	[REDACTED]	148
[REDACTED]	[REDACTED]	149
[REDACTED]	[REDACTED]	150

[REDACTED]	152
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156
[REDACTED]	161
[REDACTED]	163
[REDACTED]	164
[REDACTED]	165
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
Tabela 112. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	169
Tabela 113. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	169
Tabela 114. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	169
Tabela 115. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC)	170
Tabela 116. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL	171
Tabela 117. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	171
Tabela 118. Limit finansowania substancji czynnych dostępnych w katalogu chemioterapii uwzględnionych w analizie	173
Tabela 119. Odpłatność pacjenta i płatnika publicznego od 1 stycznia 2025 r. dla substancji czynny dostępnych w ramach wykazu otwartego uwzględnionych w analizie	179

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Schemat struktury modelu uwzględnionego w niniejszej analizie – przejścia między stanami zdrowia	19
Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera PFS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN	31
Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera PFS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN i 95% przedziałami ufności dla dopasowanych modeli	32
Wykres 4. Wykresy funkcji hazardu dla rozważanych krzywych parametrycznych w odniesieniu do PFS dla ZAN	33
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera TTD wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN	34
Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera TTD wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN i 95% przedziałami ufności dla dopasowanych modeli	35
Wykres 7. Wykresy funkcji hazardu dla rozważanych krzywych parametrycznych w odniesieniu do TTD dla ZAN	36
Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera OS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN	37
Wykres 9. Krzywa Kaplana-Meiera OS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ZAN i 95% przedziałami ufności dla dopasowanych modeli	38
Wykres 10. Wykresy funkcji hazardu dla rozważanych krzywych parametrycznych w odniesieniu do OS dla ZAN	39
Wykres 11. OS i PFS dla ZAN, SoC, RTX oraz IBR oszacowane na podstawie krzywej wykładniczej dla ZAN i przyjętych współczynników HR	41

Wykres 12. OS i PFS dla ZAN, SoC, IBR oraz RTX oszacowane na podstawie krzywej log-normalnej dla ZAN i przyjętych współczynników HR .....	41
Wykres 13. Krzywa Kaplana-Meiera PFS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ACA .....	43
Wykres 14. Krzywa Kaplana-Meiera OS wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla ACA .....	44
Wykres 15. [Redacted] .....	45
[Redacted] .....	100
[Redacted] .....	101
[Redacted] .....	102
[Redacted] .....	102
[Redacted] .....	103
[Redacted] .....	103
[Redacted] .....	104
[Redacted] .....	105
[Redacted] .....	106
[Redacted] .....	106
[Redacted] .....	107
[Redacted] .....	107
[Redacted] .....	161
[Redacted] .....	161
[Redacted] .....	162
[Redacted] .....	162
[Redacted] .....	163
[Redacted] .....	164
[Redacted] .....	165
[Redacted] .....	165
[Redacted] .....	166
[Redacted] .....	166
[Redacted] .....	167
[Redacted] .....	168

**SPIS RYSUNKÓW**

Rysunek 1. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	171
Rysunek 2. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	172

## 12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 91.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 3.</b>	
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
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
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, Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
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 (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
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.	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.1
<b>§ 5.6</b>		
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	Rozdz. 4
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	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.	
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.5.1, Rozdz. A.2.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 4.3	
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>		
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
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
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. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

#### A.1.1. Wyniki analizy podstawowej

##### A.1.1.1 WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI-KOSZTÓW

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 dożywotnim horyzoncie czasowym koszt uzyskania roku życia przy zastosowaniu **ZAN** wynosi **108 479 zł**, przy zastosowaniu **SoC** **14 037 zł**, przy zastosowaniu **RTX** **6 615 zł**, natomiast przy zastosowaniu **IBR** **48 088 zł**. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu **ZAN** zamiast **SoC** wynosi **155 408 zł**, **ZAN** zamiast **RTX** **641 223 zł**, **ZAN** zamiast **IBR** **353 048 zł**. W przypadku porównania z **SoC** oszacowana wartość jest niższa od przyjętego progu opłacalności, natomiast dla porównania z **RTX** oraz **IBR** oszacowane wartości są wyższe od przyjętego progu opłacalności (**190 380 zł**).

W dożywotnym horyzoncie czasowym koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością przy zastosowaniu **ZAN** wynosi **128 375 zł**, przy zastosowaniu **SoC** **16 162 zł**, przy zastosowaniu **RTX** **8 197 zł**, natomiast przy zastosowaniu **IBR** **58 825 zł**. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością przy zastosowaniu **ZAN** zamiast **SoC** wynosi **186 487 zł**, ZAN zamiast **RTX** **614 087 zł** oraz ZAN zamiast **IBR** **369 064 zł**. W przypadku porównania z **SoC** oszacowana wartość jest niższa od przyjętego progu opłacalności, natomiast dla porównania z **RTX** oraz **IBR** oszacowane wartości są wyższe od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł).

Tabela 93. Współczynniki ICUR, ICER, CUR oraz CER – analiza użyteczności-kosztów – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS

Parametr	ZAN	SoC	RTX	IBR	ZAN vs SoC	ZAN vs RTX	ZAN vs IBR
CER / ICER [zł/LY]	108 479	14 037	6 615	48 088	155 408	641 223	353 048
CUR / ICUR [zł/QALY]	128 375	16 162	8 197	58 825	186 487	614 087	369 064

[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]

#### A.1.1.2 WYNIKI ANALIZY KONSEKWENCJI-KOSZTÓW

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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


[Redacted text block]

[Redacted text block]


W dożywotnim horyzoncie czasowym koszt uzyskania roku życia przy zastosowaniu ZAN wynosi 108 479 zł, natomiast przy zastosowaniu ACA 46 889 zł.

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością przy zastosowaniu ZAN wynosi 128 375 zł zaś przy zastosowaniu ACA 56 982 zł.

Tabela 97.  
Współczynniki CUR oraz CER – analiza konsekwencji-kosztów – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS

Parametr	ZAN	ACA
CER [zł/LY]	108 479	46 889
CUR [zł/QALY]	128 375	56 982

[Redacted text block]

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

## A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

### A.1.2.1 ANALIZA UŻYTECZNOŚCI-KOSZTÓW

#### ZAN vs SoC

[REDACTED]																
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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







Zanubrutynib (Brukinsa®)		Porównanie z innymi lekami		Wskazania	
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18

Zanubrutynib (Brukinsa®)		Porównanie z innymi lekami		Wskazania	
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30
31	32	33	34	35	36
37	38	39	40	41	42
43	44	45	46	47	48
49	50	51	52	53	54
55	56	57	58	59	60
61	62	63	64	65	66
67	68	69	70	71	72
73	74	75	76	77	78
79	80	81	82	83	84
85	86	87	88	89	90
91	92	93	94	95	96
97	98	99	100	101	102
103	104	105	106	107	108
109	110	111	112	113	114
115	116	117	118	119	120
121	122	123	124	125	126
127	128	129	130	131	132
133	134	135	136	137	138
139	140	141	142	143	144
145	146	147	148	149	150
151	152	153	154	155	156
157	158	159	160	161	162
163	164	165	166	167	168
169	170	171	172	173	174
175	176	177	178	179	180
181	182	183	184	185	186
187	188	189	190	191	192
193	194	195	196	197	198
199	200	201	202	203	204
205	206	207	208	209	210
211	212	213	214	215	216
217	218	219	220	221	222
223	224	225	226	227	228
229	230	231	232	233	234
235	236	237	238	239	240
241	242	243	244	245	246
247	248	249	250	251	252
253	254	255	256	257	258
259	260	261	262	263	264
265	266	267	268	269	270
271	272	273	274	275	276
277	278	279	280	281	282
283	284	285	286	287	288
289	290	291	292	293	294
295	296	297	298	299	300
301	302	303	304	305	306
307	308	309	310	311	312
313	314	315	316	317	318
319	320	321	322	323	324
325	326	327	328	329	330
331	332	333	334	335	336
337	338	339	340	341	342
343	344	345	346	347	348
349	350	351	352	353	354
355	356	357	358	359	360
361	362	363	364	365	366
367	368	369	370	371	372
373	374	375	376	377	378
379	380	381	382	383	384
385	386	387	388	389	390
391	392	393	394	395	396
397	398	399	400	401	402
403	404	405	406	407	408
409	410	411	412	413	414
415	416	417	418	419	420
421	422	423	424	425	426
427	428	429	430	431	432
433	434	435	436	437	438
439	440	441	442	443	444
445	446	447	448	449	450
451	452	453	454	455	456
457	458	459	460	461	462
463	464	465	466	467	468
469	470	471	472	473	474
475	476	477	478	479	480
481	482	483	484	485	486
487	488	489	490	491	492
493	494	495	496	497	498
499	500	501	502	503	504
505	506	507	508	509	510
511	512	513	514	515	516
517	518	519	520	521	522
523	524	525	526	527	528
529	530	531	532	533	534
535	536	537	538	539	540
541	542	543	544	545	546
547	548	549	550	551	552
553	554	555	556	557	558
559	560	561	562	563	564
565	566	567	568	569	570
571	572	573	574	575	576
577	578	579	580	581	582
583	584	585	586	587	588
589	590	591	592	593	594
595	596	597	598	599	600
601	602	603	604	605	606
607	608	609	610	611	612
613	614	615	616	617	618
619	620	621	622	623	624
625	626	627	628	629	630
631	632	633	634	635	636
637	638	639	640	641	642
643	644	645	646	647	648
649	650	651	652	653	654
655	656	657	658	659	660
661	662	663	664	665	666
667	668	669	670	671	672
673	674	675	676	677	678
679	680	681	682	683	684
685	686	687	688	689	690
691	692	693	694	695	696
697	698	699	700	701	702
703	704	705	706	707	708
709	710	711	712	713	714
715	716	717	718	719	720
721	722	723	724	725	726
727	728	729	730	731	732
733	734	735	736	737	738
739	740	741	742	743	744
745	746	747	748	749	750
751	752	753	754	755	756
757	758	759	760	761	762
763	764	765	766	767	768
769	770	771	772	773	774
775	776	777	778	779	780
781	782	783	784	785	786
787	788	789	790	791	792
793	794	795	796	797	798
799	800	801	802	803	804
805	806	807	808	809	810
811	812	813	814	815	816
817	818	819	820	821	822
823	824	825	826	827	828
829	830	831	832	833	834
835	836	837	838	839	840
841	842	843	844	845	846
847	848	849	850	851	852
853	854	855	856	857	858
859	860	861	862	863	864
865	866	867	868	869	870
871	872	873	874	875	876
877	878	879	880	881	882
883	884	885	886	887	888
889	890	891	892	893	894
895	896	897	898	899	900
901	902	903	904	905	906
907	908	909	910	911	912
913	914	915	916	917	918
919	920	921	922	923	924
925	926	927	928	929	930
931	932	933	934	935	936
937	938	939	940	941	942
943	944	945	946	947	948
949	950	951	952	953	954
955	956	957	958	959	960
961	962	963	964	965	966
967	968	969	970	971	972
973	974	975	976	977	978
979	980	981	982	983	984
985	986	987	988	989	990
991	992	993	994	995	996
997	998	999	1000	1001	1002
1003	1004	1005	1006	1007	1008
1009	1010	1011	1012	1013	1014
1015	1016	1017	1018	1019	1020
1021	1022	1023	1024	1025	1026
1027	1028	1029	1030	1031	1032
1033	1034	1035	1036	1037	1038
1039	1040	1041	1042	1043	1044
1045	1046	1047	1048	1049	1050
1051	1052	1053	1054	1055	1056
1057	1058	1059	1060	1061	1062
1063	1064	1065	1066	1067	1068
1069	1070	1071	1072	1073	1074
1075	1076	1077	1078	1079	1080
1081	1082	1083	1084	1085	1086
1087	1088	1089	1090	1091	1092
1093	1094	1095	1096	1097	1098
1099	1100	1101	1102	1103	1104
1105	1106	1107	1108	1109	1110
1111	1112	1113	1114	1115	1116
1117	1118	1119	1120	1121	1122
1123	1124	1125	1126	1127	1128
1129	1130	1131	1132	1133	1134
1135	1136	1137	1138	1139	1140
1141	1142	1143	1144	1145	1146
1147	1148	1149	1150	1151	1152
1153	1154	1155	1156	1157	1158
1159	1160	1161	1162	1163	1164
1165	1166	1167	1168	1169	1170
1171	1172	1173	1174	1175	1176
1177	1178	1179	1180	1181	1182
1183	1184	1185	1186	1187	1188
1189	1190	1191	1192	1193	1194
1195	1196	1197	1198	1199	1200
1201	1202	1203	1204	1205	1206
1207	1208	1209	1210	1211	1212
1213	1214	1215	1216	1217	1218
1219	1220	1221	1222	1223	1224
1225	1226	1227	1228	1229	1230
1231	1232	1233	1234	1235	1236
1237	1238	1239	1240	1241	1242
1243	1244	1245	1246	1247	1248
1249	1250	1251	1252	1253	1254
1255	1256	1257	1258	1259	1260
1261	1262	1263	1264	1265	1266
1267	1268	1269	1270	1271	1272
1273	1274	1275	1276	1277	1278
1279	1280	1281	1282	1283	1284
1285	1286	1287	1288	1289	1290
1291	1292	1293	1294	1295	1296
1297	1298	1299	1300	1301	1302
1303	1304	1305	1306	1307	1308
1309	1310	1311	1312	1313	1314
1315	1316	1317	1318	1319	1320
1321	1322	1323	1324	1325	1326
1327	1328	1329	1330	1331	1332
1333	1334	1335	1336	1337	1338
1339	1340	1341	1342	1343	1344
1345	1346	1347	1348	1349	1350
1351	1352	1353	1354	1355	1356









### A.1.2.3 PODSUMOWANIE

#### ZAN vs SoC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### ZAN vs RTX

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**ZAN vs IBR**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**ZAN vs ACA**

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

### A.1.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – analiza użyteczności kosztów

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki bez uwzględnienia RSS.

#### A.1.3.1 ZAN VS SOC

##### QALY

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

**LY**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



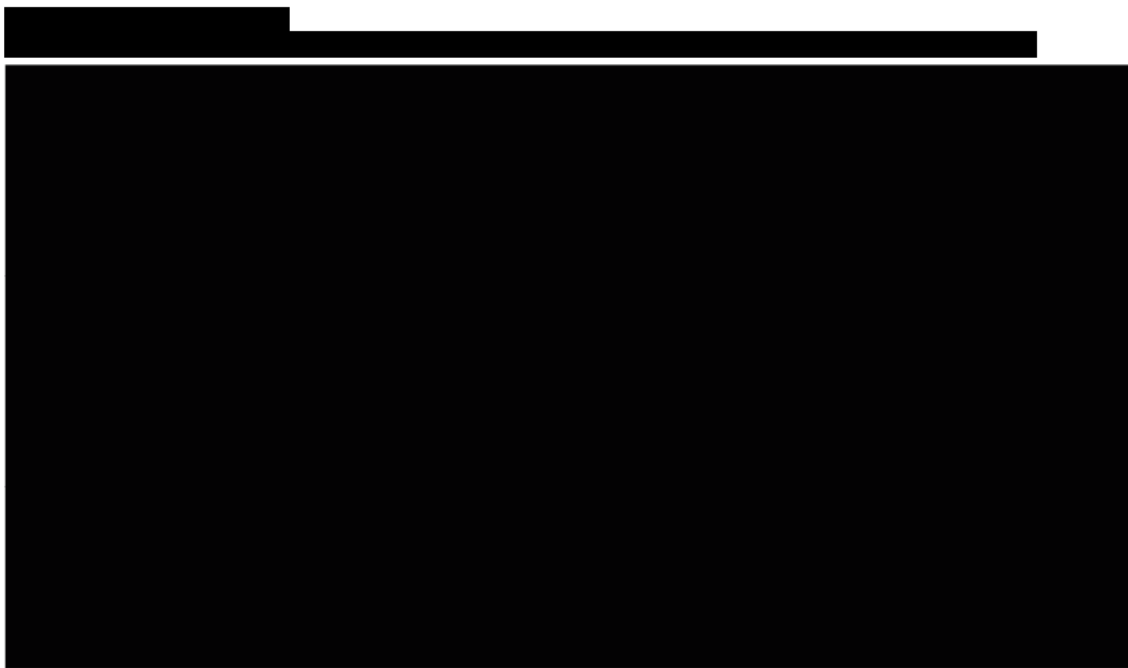
The table contains redacted content, represented by black bars covering the text within the table cells.

### A.1.3.2 ZAN VS RTX

#### QALY



The table contains redacted content, represented by black bars covering the text within the table cells.



The table contains redacted content, represented by black bars covering the text within the table cells.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

LY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

### A.1.3.3 ZAN VS IBR

#### QALY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---



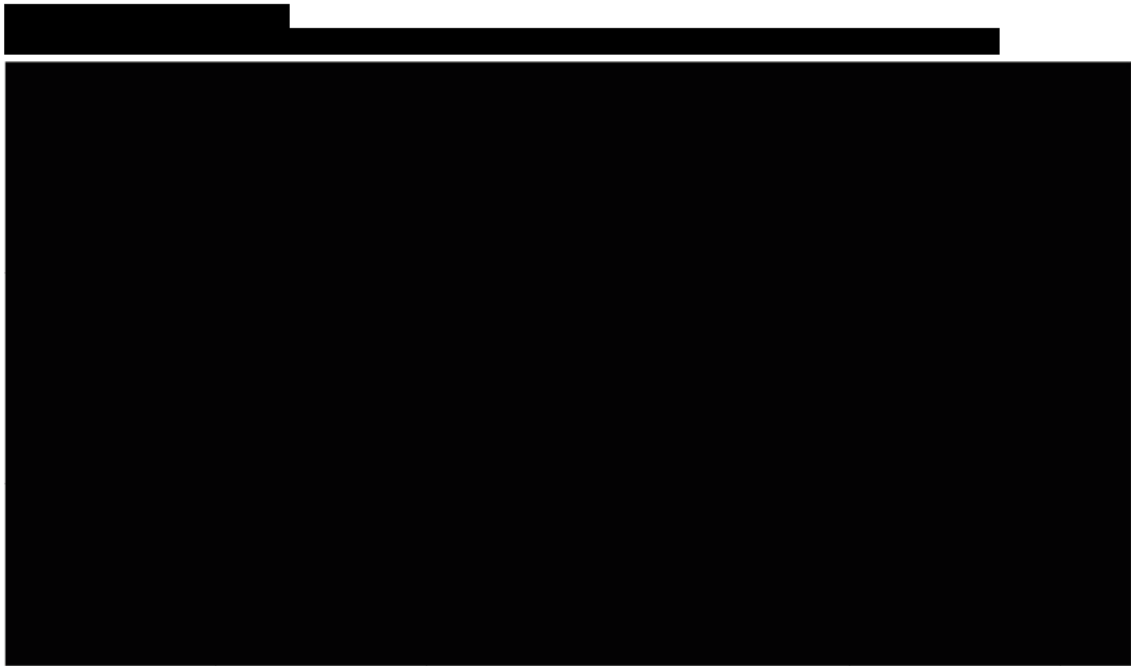
The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a multi-column table with at least five columns and two rows of data below a header row.

---

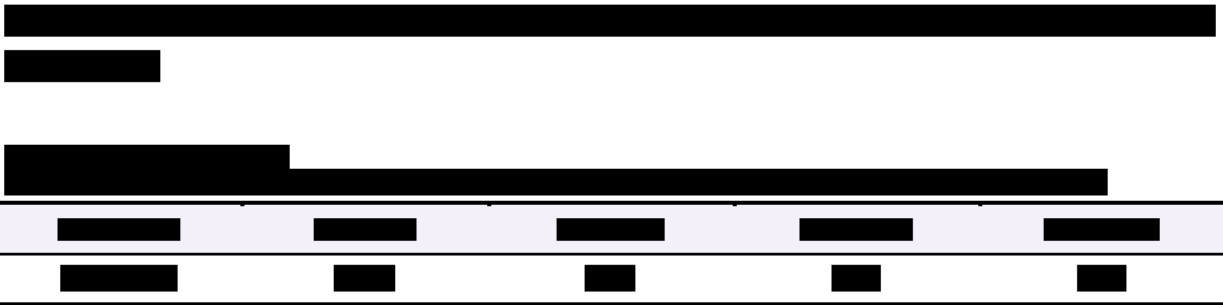
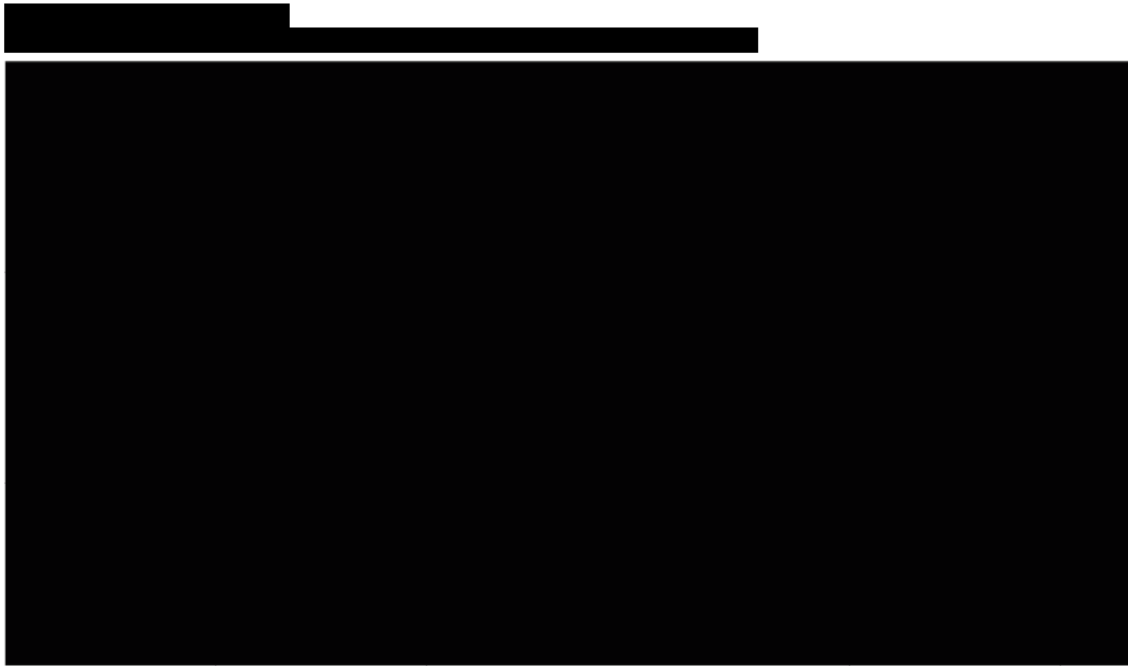
**LY**



The text block is completely redacted with black bars, consisting of four lines of text.



A large text block is completely redacted with a solid black rectangle, covering the majority of the page's content area.



## A.2. Strategie wyszukiwania

### A.2.1. Analizy ekonomiczne

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

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [16],
- Cochrane [82],
- AOTMiT [83],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [84],
- ISPOR (MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed) [85],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [86].



Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 112). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane (Tabela 113, Tabela 114).

**Tabela 112.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja – zanubrutynib;</li> <li>• Populacja dorosłych pacjentów z MZL;</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna);</li> <li>• Interwencja inna niż zanubrutynib;</li> <li>• Jednostka chorobowa inna niż MZL;</li> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;</li> <li>• Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia.</li> </ul>

**Tabela 113.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	Brukina	331
#2	Zanubrutynib	331
#3	"zanubrutynib" [Supplementary Concept]	129
#4	BGB-3111	338
#5	"BGB 3111"	32
#6	BGB3111	21
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	338
#8	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 789 608
#9	#7 AND #8	13
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2024 r.</b>		

**Tabela 114.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	Brukina	1
#2	Zanubrutynib	111
#3	BGB-3111	43
#4	BGB 3111	43
#5	BGB3111	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	124
#7	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	123 619
#8	#6 AND #7	8
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2024 r.</b>		

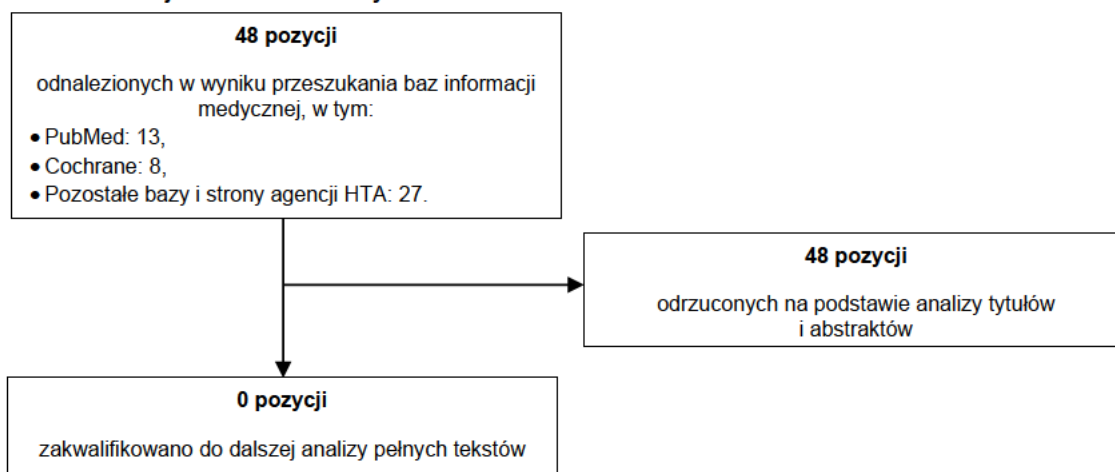
Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej wraz z liczbą odnalezionych pozycji i liczbą włączonych pozycji do analizy pełnych tekstów przedstawiono poniżej (Tabela 115).

**Tabela 115.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMIT, NICE, ISPOR, PBAC)**

Baza danych	Słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMIT	Brukinsa	5	0
	Zanubrutynib	2	0
	Zanubrutynib	4	0
NICE	Brukinsa	1	0
	Zanubrutynib	5	0
	Zanubrutynib	0	0
ISPOR	Brukinsa	0	0
	Zanubrutynib	11	0
	Zanubrutynib	0	0
PBAC	Brukinsa	1	0
	Zanubrutynib	1	0
	Zanubrutynib	0	0
<b>Łącznie (niepowtarzające się)</b>		<b>27</b>	<b>0</b>
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2024 r.</b>			

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 48 pozycji: 13 pozycji zostało odnalezionych w bazie PubMed, zaś 35 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów nie włączono żadnej ze znalezionych publikacji. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych**



## A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej przeprowadzono przeszukanie w bazie PubMed [16]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 116, Tabela 117).

**Tabela 116.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej;</li> <li>• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu;</li> <li>• Użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metodą loterii;</li> <li>• Badania zawierające przeglądy systematyczne;</li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja rasy innej niż kaukaska;</li> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej;</li> <li>• Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu;</li> <li>• Brak możliwości implementacji danych w modelu.</li> </ul>

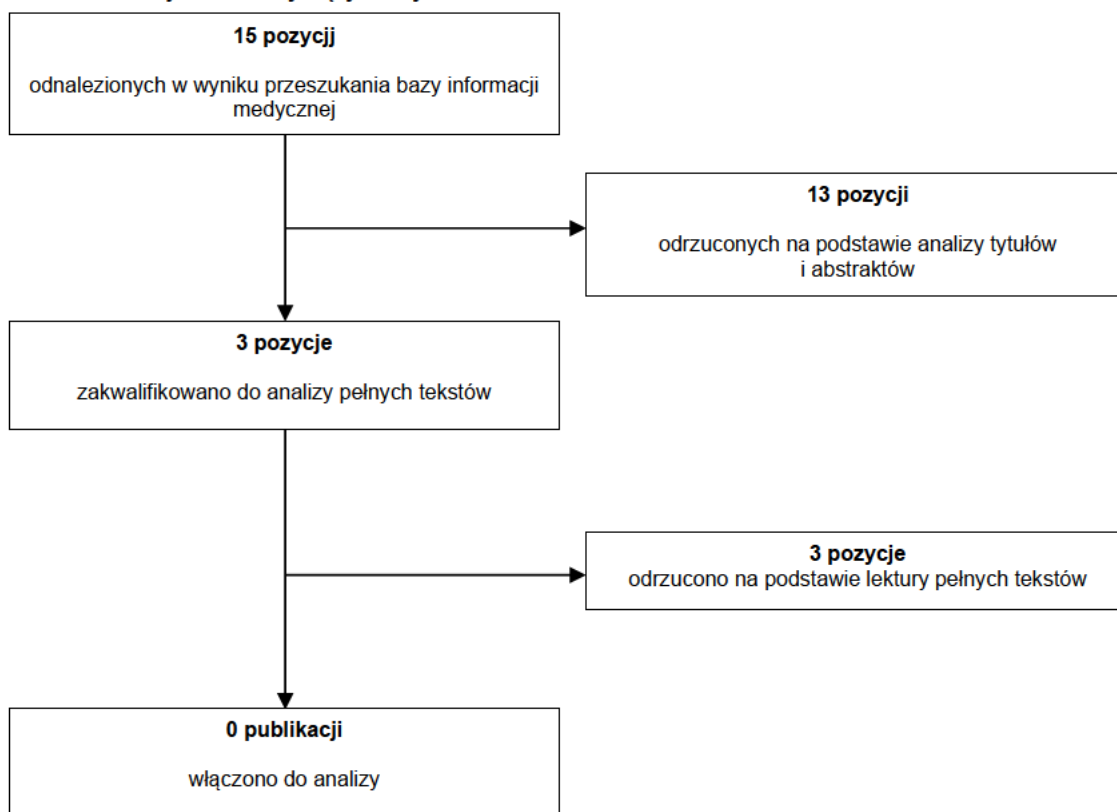
**Tabela 117.**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	"Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]	5 482
#2	MZL OR EMZL OR NMZL OR SMZL	1 159
#3	lymphoma*	297 056
#4	"marginal zone" OR "extranodal marginal zone" OR "nodal marginal zone" OR "splenic marginal zone"	11 767
#5	#3 AND #4	7 986

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#6	"mucosa-associated lymphoid tissue" OR MALT	14 100
#7	#3 AND #6	9 880
#8	MALToma	7 521
#9	#1 OR #2 OR #5 OR #7 OR #8	10 485
#10	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	166 882
#11	#9 AND #10	15
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2024 r.</b>		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 15 publikacji. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 12 publikacji. Spośród 3 pełnych tekstów do dalszej analizy nie zakwalifikowanej żadnej publikacji. Schemat analizowanych publikacji zaprezentowano poniżej (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia**



### A.3. Odpłatność dla substancji czynnych uwzględnionych w analizie

#### A.3.1. Leki dostępne w katalogu chemioterapii

Tabela 118.  
Limit finansowania substancji czynnych dostępnych w katalogu chemioterapii uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Limit finansowania	Kosz 1 mg
Rituximabum	MabThera	5909990418817	100 mg	2 fiol. a 10 ml	200	1 097,86 zł	5,49 zł
	MabThera	5909990418824	500 mg	1 fiol. a 50 ml	500	2 744,66 zł	5,49 zł
	Riximyo	7613421032982	500 mg	1 fiol.po 50 ml	500	2 744,66 zł	5,49 zł
	Riximyo	7613421032975	100 mg	2 fiol.po 10 ml	200	1 097,86 zł	5,49 zł
	Ruxience	5415062360521	500 mg	1 fiol.po 50 ml	500	2 524,28 zł	5,05 zł
	Ruxience	5415062360507	100 mg	1 fiol.po 10 ml	100	504,86 zł	5,05 zł
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	5909991198183	2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	500	1 659,96 zł	3,32 zł
	Bendamustine Accord	5909991198145	2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	125	414,99 zł	3,32 zł
	Bendamustine Glenmark	5902020241508	2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	500	1 659,96 zł	3,32 zł
	Bendamustine Glenmark	5902020241492	2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	125	414,99 zł	3,32 zł
	Bendamustine Zentiva	5909991267292	2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	125	222,09 zł	1,78 zł
	Bendamustine Zentiva	5909991267285	2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	500	888,36 zł	1,78 zł
Chlorambucilum	Leukeran	5909990345618	2 mg	25 tabl.	50	81,28 zł	1,63 zł
Cyclophosphamidum	Endoxan	5909990240913	200 mg	1 fiol.s.subs.	200	11,65 zł	0,06 zł
	Endoxan	5909990241019	1 g	1 fiol.s.subs.	1000	58,26 zł	0,06 zł
	Endoxan	5909990240814	50 mg	50 draż.	2500	76,87 zł	0,03 zł
Lenalidomidum	Kleder	5909991450946	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł

Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Limit finansowania	Kosz 1 mg
	Kleder	5909991450953	20 mg	21 szt.	420	2 211,75 zł	5,27 zł
	Kleder	5909991450960	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Kleder	5909991466220	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Kleder	5909991466206	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Accord	5055565770870	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Accord	5055565770863	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Accord	5055565770856	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Accord	5055565770887	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Aurovitas	5909991472245	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Aurovitas	5909991472092	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Aurovitas	5909991472115	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Aurovitas	5909991472207	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Glenmark	8595112678565	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Glenmark	8595112678541	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Glenmark	8595112678558	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Glenmark	8595112678572	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Grindeks	5909991425197	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Grindeks	5909991425098	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Grindeks	5909991425135	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Grindeks	5909991425159	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Krka	3838989737658	5 mg	21 szt. (blister)	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Krka	3838989737627	10 mg	21 szt. (blister)	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Krka	3838989737634	15 mg	21 szt. (blister)	315	1 658,82 zł	5,27 zł

Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Limit finansowania	Kosz 1 mg
	Lenalidomide Krka	3838989737641	25 mg	21 szt. (blister)	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Medical Valley	5909991471965	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Medical Valley	5909991471996	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Medical Valley	5909991471972	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Medical Valley	5909991471941	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Mylan	5901797710996	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Mylan	5901797710903	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Mylan	5901797710910	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Mylan	5901797710934	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Pharmascience	5909991451455	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Pharmascience	5909991451394	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Pharmascience	5909991451431	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Pharmascience	5909991451493	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Sandoz	5907626709100	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Sandoz	5907626709094	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Sandoz	5907626709070	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Sandoz	5907626709124	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Teva	5909991470302	10 mg	21 szt. (blister)	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Teva	5909991470333	25 mg	21 szt. (blister)	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Teva	5909991470319	15 mg	21 szt. (blister)	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Teva	5909991470258	5 mg	21 szt. (blister)	105	552,94 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Zentiva	5909991447854	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Zentiva	5909991447793	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł

Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Limit finansowania	Kosz 1 mg
	Lenalidomide Zentiva	5909991447830	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Lenalidomide Zentiva	5909991447892	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Linorion	6432100056054	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Linorion	6432100056047	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Linorion	6432100056030	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Linorion	6432100056061	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Polalid	5909991480301	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Polalid	5909991480318	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Polalid	5909991480332	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
	Polalid	5909991480288	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Revlimid	5909990086764	15 mg	21 szt.	315	1 658,82 zł	5,27 zł
	Revlimid	5909990086702	10 mg	21 szt.	210	1 105,88 zł	5,27 zł
	Revlimid	5909990086696	5 mg	21 szt.	105	552,94 zł	5,27 zł
	Revlimid	5909990086771	25 mg	21 szt.	525	2 764,69 zł	5,27 zł
<b>Doxorubicinum</b>	Adriblastina PFS	5909990471010	2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	10	7,78 zł	0,78 zł
	Adriblastina PFS	5909990471027	2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	50	38,92 zł	0,78 zł
	Doxorubicin - Ebewe	5909990429028	50 mg	1 fiol. a 25 ml	50	38,92 zł	0,78 zł
	Doxorubicin - Ebewe	5909990614837	100 mg	1 fiol. a 50 ml	100	77,85 zł	0,78 zł
	Doxorubicin - Ebewe	5909990614844	200 mg	1 fiol. a 100 ml	200	155,69 zł	0,78 zł
	Doxorubicin - Ebewe	5909990429011	10 mg	1 fiol. a 5 ml	10	7,78 zł	0,78 zł
	Doxorubicinum Accord	5909990851386	2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	10	7,78 zł	0,78 zł
	Doxorubicinum Accord	5909990851393	2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	50	38,92 zł	0,78 zł
	Doxorubicinum Accord	5909990851409	2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	200	128,22 zł	0,64 zł



Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Limit finansowania	Kosz 1 mg
	Doxorubicinum Accord	5909991141882	2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	100	65,25 zł	0,65 zł
Vincristini sulfas	Vincristine Teva	5909990669493	1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1	30,60 zł	30,60 zł
	Vincristine Teva	5909990669523	1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5	152,99 zł	30,60 zł
Fludarabini phosphas	Fludara Oral	5909991183325	10 mg	20 tabl.	200	1 647,37 zł	8,24 zł
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord	5909990976102	100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	2000	171,72 zł	0,09 zł
	Gemcitabinum Accord	5909990976089	100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1000	85,86 zł	0,09 zł
	Gemcitabinum Accord	5909990976072	100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	200	18,89 zł	0,09 zł
	Gemsol	5909990870998	200 mg	1 fiol. a 5 ml	200	18,89 zł	0,09 zł
	Gemsol	5909990871032	1000 mg	1 fiol. a 25 ml	1000	94,45 zł	0,09 zł
	Gemsol	5909990871049	2000 mg	1 fiol. a 50 ml	2000	188,89 zł	0,09 zł
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe	5909990958504	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	50	37,78 zł	0,76 zł
	Cisplatin-Ebewe	5909990958481	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	10	7,56 zł	0,76 zł
	Cisplatin-Ebewe	5909990958535	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	100	75,56 zł	0,76 zł
	Cisplatinum Accord	5909990838745	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	10	7,56 zł	0,76 zł
	Cisplatinum Accord	5909990838769	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	50	37,78 zł	0,76 zł
	Cisplatinum Accord	5909990894772	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	100	66,40 zł	0,66 zł
Ifosfamidum	Holoxan	5909990241118	1 g	1 fiol.	1000	115,34 zł	0,12 zł
	Holoxan	5909990241217	2 g	1 fiol.	2000	230,68 zł	0,12 zł
Etoposidum	Etoposid - Ebewe	5909990776016	50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	50	8,00 zł	0,16 zł
	Etoposid - Ebewe	5909990776115	100 mg	1 fiol. a 5 ml	100	16,00 zł	0,16 zł
	Etoposid - Ebewe	5909990776214	200 mg	1 fiol. a 10 ml	200	32,00 zł	0,16 zł
	Etoposid - Ebewe	5909990776313	400 mg	1 fiol. a 20 ml	400	63,99 zł	0,16 zł
	Etopozyd Accord	5909991198121	20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	100	16,00 zł	0,16 zł

Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Limit finansowania	Kosz 1 mg
	Etopozyd Accord	5909991233303	20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	400	63,99 zł	0,16 zł
	Etopozyd Accord	5909991233297	20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	200	31,94 zł	0,16 zł
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord	5909990796373	2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	10	26,33 zł	2,63 zł
	Epirubicin Accord	5909990796397	2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	50	131,65 zł	2,63 zł
	Epirubicin Accord	5909991029869	2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	100	263,30 zł	2,63 zł
	Epirubicin - Ebewe	5909991104313	10 mg	1 fiol. a 5 ml	10	26,33 zł	2,63 zł
	Epirubicin - Ebewe	5909991104344	200 mg	1 fiol. a 100 ml	200	526,61 zł	2,63 zł
	Epirubicin - Ebewe	5909991104320	50 mg	1 fiol. a 25 ml	50	131,65 zł	2,63 zł
	Epirubicin - Ebewe	5909991104337	100 mg	1 fiol. a 50 ml	100	263,30 zł	2,63 zł
	Mesnum	Uromitexan	5909990265831	100 mg/ml	15 amp. a 4 ml	6000	159,06 zł
Uromitexan		5909991392086	100 mg/ml	15 amp. po 4 ml	6000	159,06 zł	0,03 zł
Uromitexan		5909991438647	100 mg/ml	15 amp. po 4 ml	6000	155,69 zł	0,03 zł
Filgrastimum	Accofil	5055565713846	30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	0,3 <sup>a</sup>	58,88 zł	196,27 zł
	Accofil	5055565713877	48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	2,4 <sup>a</sup>	471,00 zł	196,25 zł
	Accofil	5055565713860	30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	1,5 <sup>a</sup>	294,38 zł	196,25 zł
	Accofil	5055565713853	48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	0,48 <sup>a</sup>	94,20 zł	196,25 zł
	Zarzio	5909990687763	60 mln. j / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	0,3 <sup>a</sup>	58,88 zł	196,27 zł
	Zarzio	5909990687800	96 mln. j / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	0,48 <sup>a</sup>	94,20 zł	196,25 zł
	Zarzio	5909990687848	48 mln j./0,5 ml	5 amp-strzyk.a 0,5 ml	2,4 <sup>a</sup>	372,24 zł	155,10 zł
	Zarzio	5909990687787	30 mln j./0,5 ml	5 amp-strzyk.a 0,5 ml	1,5 <sup>a</sup>	232,61 zł	155,07 zł

a) 10 mln j. = 10000 mcg

## A.3.2. Leki dostępne w ramach wykazu otwartego

Tabela 119.

Odpłatność pacjenta i płatnika publicznego od 1 stycznia 2025 r. dla substancji czynnych dostępnych w ramach wykazu otwartego uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Odpłatność za opakowanie dla płatnika		Odpłatność za opakowanie dla pacjenta		Odpłatność za mg dla płatnika		Odpłatność za mg dla pacjenta	
						Ryczałt / 0%	65+	Ryczałt / 0%	65+	Ryczałt / 0%	65+	Ryczałt / 0%	65+
Prednisolonum	Encortolon	5904374007946	5 mg	20 szt.	100	5,89 zł	13,13 zł	7,24 zł	0,00 zł	0,06 zł	0,13 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Predasol	5909991356712	20 mg	20 tabl.	400	32,09 zł	36,36 zł	4,27 zł	0,00 zł	0,08 zł	0,09 zł	0,01 zł	0,00 zł
Prednisonum	Encorton	5909990641192	5 mg	100 szt.	500	37,67 zł	37,67 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,08 zł	0,08 zł	0,00 zł	0,00 zł
	Encorton	5909990641185	5 mg	20 szt.	100	7,53 zł	15,47 zł	7,94 zł	0,00 zł	0,08 zł	0,15 zł	0,08 zł	0,00 zł
	Encorton	5909990405411	20 mg	20 szt.	400	30,14 zł	35,64 zł	5,50 zł	0,00 zł	0,08 zł	0,09 zł	0,01 zł	0,00 zł
	Encorton	5909990405312	10 mg	20 szt.	200	15,07 zł	25,84 zł	10,77 zł	0,00 zł	0,08 zł	0,13 zł	0,05 zł	0,00 zł
	Encorton	5909991289416	1 mg	20 szt.	20	1,51 zł	10,72 zł	9,21 zł	0,00 zł	0,08 zł	0,54 zł	0,46 zł	0,00 zł
	Encorton	5909991289416	1 mg	20 szt.	20	1,51 zł	10,72 zł	9,21 zł	0,00 zł	0,08 zł	0,54 zł	0,46 zł	0,00 zł
Dexamethasonum	Demezoon	5909991389208	4 mg	20 szt.	80	54,35 zł	60,04 zł	5,69 zł	0,00 zł	0,68 zł	0,75 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Demezoon	5909991389178	1 mg	40 szt.	40	28,88 zł	32,08 zł	3,20 zł	0,00 zł	0,72 zł	0,80 zł	0,08 zł	0,00 zł
	Dexamethasone Krka	5909991472603	8 mg	20 szt.	160	109,78 zł	121,16 zł	11,38 zł	0,00 zł	0,69 zł	0,76 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Dexamethasone Krka	5909991484729	20 mg	20 szt.	400	257,34 zł	285,78 zł	28,44 zł	0,00 zł	0,64 zł	0,71 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Dexamethasone KRKA	5909991297763	20 mg	20 szt.	400	259,77 zł	288,21 zł	28,44 zł	0,00 zł	0,65 zł	0,72 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Dexamethasone KRKA	5909991297633	8 mg	20 szt.	160	110,54 zł	121,92 zł	11,38 zł	0,00 zł	0,69 zł	0,76 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Dexamethasone KRKA	5909991297480	4 mg	20 szt.	80	58,68 zł	64,37 zł	5,69 zł	0,00 zł	0,73 zł	0,80 zł	0,07 zł	0,00 zł

Substancja czynna	Nazwa leku	EAN	Dawka	Opakowanie	Liczba mg z opakowaniu	Odpłatność za opakowanie dla płatnika		Odpłatność za opakowanie dla pacjenta		Odpłatność za mg dla płatnika		Odpłatność za mg dla pacjenta	
						Ryczałt / 0%	65+	Ryczałt / 0%	65+	Ryczałt / 0%	65+	Ryczałt / 0%	65+
	Dexamethasone KRKA	5909991297879	40 mg	20 szt.	800	503,18 zł	560,07 zł	56,89 zł	0,00 zł	0,63 zł	0,70 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Pabi-Dexamethason	5900411007351	20 mg	20 szt.	400	259,79 zł	288,23 zł	28,44 zł	0,00 zł	0,65 zł	0,72 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Pabi-Dexamethason	5900411007313	8 mg	20 szt.	160	110,56 zł	121,94 zł	11,38 zł	0,00 zł	0,69 zł	0,76 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Pabi-Dexamethason	5900411007276	4 mg	20 szt.	80	58,68 zł	64,38 zł	5,70 zł	0,00 zł	0,73 zł	0,80 zł	0,07 zł	0,00 zł
	Pabi-Dexamethason	5904374007854	1 mg	20 szt.	20	12,89 zł	22,66 zł	9,77 zł	0,00 zł	0,64 zł	1,13 zł	0,49 zł	0,00 zł
	Pabi-Dexamethason	5904374007861	500 mcg	20 szt.	10	4,85 zł	11,75 zł	6,90 zł	0,00 zł	0,49 zł	1,18 zł	0,69 zł	0,00 zł