



IGNORANTIA NOCET

Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 28.03.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

28 marca 2025 r. Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości.
[Redacted]	- Koncepcja analizy; - Modelowanie; - Wnioski i dyskusja; - Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; - Analiza wrażliwości; - Opracowanie wyników; - Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; - Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[Redacted]	- Kontrola jakości; - Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; - Opracowanie wyników; - Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; - Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[Redacted]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	22
2. Strategia analityczna.....	24
3. Perspektywa	25
4. Technika analityczna.....	26
5. Modelowanie.....	28
5.1. Struktura modelu.....	28
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	32
5.2.1. Analiza badań L-MIND i Re-MIND 2.....	33
5.2.2. Prawdopodobieństwa przejść w analizie kosztów-użyteczności – dopasowane krzywe PFS i OS	36
5.2.3. Dyskontynuacja.....	42
5.2.4. Prawdopodobieństwa przejść w analizie minimalizacji kosztów.....	46
5.2.5. Prawdopodobieństwa przejść w analizie konsekwencji kosztów.....	49
5.3. Jakość życia w modelu.....	52
5.3.1. Użyteczności stanów zdrowia.....	53
5.3.1. Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	54
5.4. Horyzont czasowy w modelu	55
5.4.1. Horyzont analizy kosztów-użyteczności.....	56

5.4.2. Horyzont analizy minimalizacji kosztów	57
5.4.3. Horyzont analizy konsekwencji kosztów	57
5.5. Dyskontowanie	58
6. Analiza kosztów	59
6.1. Koszt leków	62
6.1.1. Dawkowanie leków	62
6.1.2. Ceny leków	69
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	78
6.2. Koszty przepisania i podania leków	79
6.3. Koszty premedykacji / leczenia wstępnego	81
6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	86
6.5. Koszty monitorowania	89
6.5.1. Koszty kwalifikacji do programu lekowego	89
6.5.2. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	89
6.6. Koszty stanów zdrowia	91
6.6.1. Koszt leczenia paliatywnego	91
6.6.2. Pozostałe koszty stanów zdrowia	92
6.7. Koszty kolejnych linii leczenia systemowego	98
6.8. Podsumowanie kosztów różniących	101
7. Założenia i dane wejściowe	105
8. Wyniki analizy	120

8.1. Analiza kosztów-użyteczności	120
8.2. Analiza minimalizacji kosztów	122
8.3. Analiza konsekwencji kosztów	124
8.4. Analiza CUR	125
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	127
9.1. Analiza wartości skrajnych	127
9.1.1. Tafa-Len vs Pola-BR	128
9.1.2. Tafa-Len vs R-GemOx	143
9.1.3. Tafa-Len vs Axicel	158
9.1.4. Tafa-Len vs Tisacel	168
9.1.5. Tafa-Len vs GLOF	179
9.1.6. Tafa-Len vs LON	189
9.1.7. Tafa-Len vs EPCO	199
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	207
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	209
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	209
11. Walidacja modelu	213
11.1. Walidacja wewnętrzna	213
11.2. Walidacja konwergencji	214
11.3. Walidacja zewnętrzna	219
12. Ograniczenia	220

13. Podsumowanie i wnioski końcowe	224
14. Dyskusja	229
15. Załączniki	232
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	232
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	232
15.1.2. Strategia wyszukiwania	232
15.1.3. Selekcja badań.....	233
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	235
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	235
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	237
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	237
15.2.2. Strategia wyszukiwania	238
15.2.3. Selekcja badań.....	239
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	241
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	241
15.3. Testowanie proporcjonalności hazardu w badaniu Re-MIND 2.....	242
15.3.1. Krzywe KM Tafa-Len - niedopasowane vs dopasowane jednostkowo	242
15.3.2. Podsumowanie wyników testów oraz analizy wykresów log-skumulowanego hazardu w czasie oraz rezyduów Schoenfelda	244

15.3.3. Wykresy log-skumulowanego hazardu w czasie oraz rezyduów Schoenfelda	245
15.4. Dopasowanie rozkładów do krzywych KM	249
15.4.1. Parametry dopasowanych rozkładów	249
15.4.2. Dobór krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC	251
15.4.3. Wykresy krzywych KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi	252
15.5. Porównanie efektywności klinicznej Pola-BR z danymi zewnętrznymi	257
15.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	261
16. Spis tabel	264
17. Spis rysunków	274
18. Bibliografia.....	277

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
{N}	zgodne z niniejszą analizą
1L	1. linia leczenia
2L	2. linia leczenia
2L+	2. i kolejne linie leczenia
ADCC	ang. <i>Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity</i> - cytotoksyczność komórkowa
AE	analiza ekonomiczna
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT/ ASCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
Axi-cel	aksykabtagen cyloleucel
b.d.	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia skóry chorego
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – terapia chimerycznymi receptorami limfocytów T
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EPCO	epkorytamab
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FACT	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> - Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej

Skrót	Rozwinięcie
GDP	schemat chemioterapii: gemcytabina + deksametazon + cisplatyna
GemOx	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, gemcytabina
GLOF	glofitamab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HGBCL	ang. <i>High-Grade B-Cell Lymphoma</i> - chłoniak B-komórkowy o wysokim stopniu złośliwości
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
KM	Kapłana-Meiera
LC	ang. <i>Lymphoma Canada</i> – grupa kanadyjskich ekspertów ds. DLBCL we współpracy z <i>Lymphoma Canada</i>
Len	lenalidomid
LON	lonkastuksymab tezyryny
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
m.c.	masa ciała
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparisons</i> - metoda porównania pośredniego uwzględniająca korektę ze względu na charakterystykę analizowanych populacji
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> - Krajowa Kompleksowa Sieć Onkologiczna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywny odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała

Skrót	Rozwinięcie
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PH	ang. <i>proportionality of hazard</i> - proporcjonalność hazardu
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
Pola-BR	schemat oparty o polatuzumab wedotyny + bendamustynę + rytuksymab
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROG	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R/R	ang. <i>refractory or relapsed</i> – oporny na leczenie lub nawrotowy
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> - randomizowane kontrolowane badania kliniczne
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> - względna intensywność dawki
R-GDP	schemat chemioterapii: gemcytabina + deksametazon + cisplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GemOx	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, gemcytabina w skojarzeniu z rytuksymabem
RMSE	ang. <i>root mean squared error</i> – pierwiastek błędu średniokwadratowego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
Tafa	tafasytamab
Tafa-Len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa
TLI	Technologie Lekowe o wysokim poziomie Innowacyjności
TTD	ang. <i>Time-to-treatment discontinuation</i> – czas do dyskontynuacji
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Minjuvi® (tafasytamab) w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B od 18 r.ż., którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.

Najczęstszym i najbardziej agresywnym wśród chłoniaków nieziarniczych u osób dorosłych jest DLBCL, który stanowi 80% przypadków chłoniaków agresywnych. Pomimo, że u większości chorych jest on uleczalny, w 30-40% przypadków występuje oporność na leczenie lub nawrót choroby po zakończeniu leczenia 1. linii (LC 2021, PTOK 2020). Przyjmuje się, że 10-20% chorych nie odpowiada na 1. linię leczenia, a u 30% dochodzi do nawrotu choroby (Gisselbrecht 2010, Tilly 2015).

Po niepowodzeniu leczenia 1. linii rokowanie w R/R DLBCL jest szczególnie złe. Tradycyjne opcje leczenia drugiego rzutu obejmują schematy chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem. Chorzy osiągający całkowitą odpowiedź na leczenie ratunkowe mogą otrzymać leczenie konsolidujące za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i ASCT, w przypadku braku przeciwwskazań wynikających z wieku i chorób współistniejących. Słabe wyniki chorych z opornym DLBCL wykazano w badaniu *SCHOLAR-1*, do którego włączono 636 chorych ze stabilną chorobą lub progresją choroby (raportowaną jako najlepsza odpowiedź na chemioterapię) lub u których wystąpił nawrót choroby w czasie 12 miesięcy od ASCT. W badaniu, ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 26% (przy czym CR raportowano jedynie u 7% chorych), natomiast mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 6,3 miesiąca. Wyniki były konsekwentnie słabe w podgrupach chorych (szczególnie u chorych

z czynnikami wysokiego ryzyka, np. IPI>2 lub z nawrotem choroby w czasie 12 mies. od przeszczepienia) [Crump 2017].

Od czasu opublikowania danych z badania *SCHOLAR-1* dostępne stały się nowe terapie 2L, takie jak terapie komórkami CAR-T (wskazane dla chorych z nawrotem choroby w czasie 12 miesięcy od terapii 1L) i Pola-BR (dla chorych R/R niekwalifikujących się do przeszczepienia). Terapie komórkami CAR-T nie są jednak odpowiednie dla wielu chorych, a znaczna część chorych nie reaguje na Pola-BR (Sehn 2020). Terapie komórkowe CAR-T były badane głównie u kwalifikujących się do przeszczepienia, młodszych chorych z dobrym stanem sprawności (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0-1). Mimo, że u tych chorych osiągane są obiecujące wskaźniki odpowiedzi, ich powszechne stosowanie ograniczone jest przez czasochłonny charakter produkcji komórek CAR-T i potencjalnie zagrażającą życiu toksyczność (zwłaszcza zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność) [Sehn 2020].

Mediana wieku chorych z R/R DLBCL to >70 lat. Chorzy z R/R DLBCL są więc znacznie obciążeni chorobami współistniejącymi i często nie mogą być poddani ASCT czy terapii komórkami CAR-T (NCCN 2025, Sehn 2021, Perrone 2022). Ponadto oczekiwanie na rozpoczęcie terapii CAR-T u chorych z szybko postępującą chorobą może wymagać dodatkowego zastosowania terapii pomostowych. W konsekwencji, zastosowanie terapii pomostowych może pogorszyć stan sprawności ze względu na działania niepożądane lub nieskuteczność tych terapii, a ostatecznie doprowadzić do braku możliwości kwalifikacji do leczenia (Sehn 2021, Perrone 2022). U chorych, u których nie można przeprowadzić intensywnego leczenia ratunkowego i auto-HSCT i/lub allo-HSCT ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy (PTOK 2020). Istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna na bardziej skuteczne i dobrze tolerowane opcje terapeutyczne dla tych chorych.

Ponadto około 30% chorych z DLBCL otrzymuje leczenie 3. linii (Kanas 2022). Rokowanie w tej grupie chorych szybko się pogarsza, oczekiwana długość życia wynosi mniej niż 12 miesięcy, a jakość życia jest znacznie obniżona (Ma 2021, Crump 2017, Epperla 2019, Ayers 2020, Ip 2022).

Należy mieć również na uwadze, że proces rozpoznania DLBCL jest dość trudny, jeśli objawom nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach. Niespecyficzne objawy mogą sugerować szereg innych chorób (Warzocha 2017).

U niemal połowy chorych do rozpoznania dochodzi dopiero, gdy choroba osiąga stadium III-IV. Dla nieleczzonej choroby mediana przeżycia wynosi <1 rok (*Flowers 2010*).

Mając na względzie powyższe, zaprzestanie finansowania tafasytamabu w analizowanej populacji docelowej, tj. u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, znacznie ograniczyłoby możliwości terapeutyczne. Warto podkreślić, że rokowania w R/R DLBCL w przypadku braku kwalifikacji do ASCT są wyjątkowo niekorzystne i brak takiego leczenia spowodowałby wysoką niezaspokojoną potrzebę leczniczą (*Salles 2019*). Należy w tym miejscu zaznaczyć, że już w 2022 r. AOTMiT dostrzegła niezaspokojoną potrzebę w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT co zostało przedstawione w opracowaniu stanowiącym część Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego (AOTMiT_TLI 2022). Dodatkowo produkt leczniczy Minjuvi® w 2022 r. uzyskał pozytywną rekomendację dotyczącą uwzględnienia tego leku w pierwszej kolejności (kategoria A) na wykazie TLI (*ORP AOTMiT 2022*). Brak finansowania tafasytamabu miałby szczególnie negatywny wpływ na chorych w 2. linii leczenia, w której opcje terapeutyczne są bardziej ograniczone niż w 3. linii leczenia –

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy także podkreślić opinie ekspertów klinicznych, które wskazują, że produkt leczniczy Minjuvi® jest szansą dla chorych starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, u których przeprowadzenie ASCT nie jest bezpieczne. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, Tafa-Len jest jedyną opcją terapeutyczną w tej grupie chorych, która zapewnia długotrwałą remisję i dobrą kontrolę choroby. Finansowanie Tafa-Len w *Programie lekowym B.12.FM* zwiększa możliwość indywidualizacji leczenia, dzięki możliwości doboru optymalnej dla chorego terapii (*Hematoonkologia 2023*).

Konieczne wydaje się zatem dalsze finansowanie tafasytamabu, tj. terapii o nowatorskim mechanizmie działania, która zapewnia szansę na długotrwałą odpowiedź, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz nie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi powodowanymi chemioterapią oraz terapiami CAR-T. Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem wykazał zarówno skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, jak i wpływ immunomodulujący u chorych w populacji docelowej. Warto również zaznaczyć, że dane

dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku są obecnie pełniejsze niż w momencie rozpoczęcia refundacji tej terapii i wskazują na korzyści terapeutyczne uzyskiwane u chorych w populacji docelowej.

Reasumując, tafasytamab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wykazuje wysoką, długookresową skuteczność. Brak dalszego finansowania produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamabu) w ≥ 2 . linii leczenia chorych z opornym i nawrotowym DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, spowodowałby powstanie niezaspokojonej potrzeby leczniczej. Potrzeba ta byłaby szczególnie wysoka w 2. linii leczenia, która oferuje bardziej ograniczone opcje terapeutyczne niż kolejne linie leczenia. W związku z tym zasadne wydaje się przedłużenie finansowania produktu leczniczego Minjuvi® w ramach *Programu lekowego B.12.FM* w populacji docelowej.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie tafasytamab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR);
- rytuksymab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną (R-GemOx);
- aksykabtagen cyloleucel (Axi-cel);
- tisagenlecleucel (Tisa-cel);
- glofitamab (GLOF);
- lonkastuksymab tezyryny (LON);
- epkorytamab (EPCO).

Do oceny opłacalności stosowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem względem Pola-BR i R-GemOx wykonano analizę kosztów-użyteczności. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj.

na wynikach następujących badań klinicznych: *L-MIND* (Salles 2020, Duell 2021, Duell 2024), *Re-MIND 2* (Nowakowski 2022, Nowakowski 2023), przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z Pola-BR i R-GemOx.

Ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a Axi-cel, Tisa-cel, GLOF i LON, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Z uwagi na brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą interwencją a EPCO [ze względu na wysoką heterogeniczność badań *EPCORE NHL-1* (Thieblemont 2024) oraz *L-MIND*], zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką konsekwencji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących oraz wyników zdrowotnych dla ocenianej interwencji i komparatora bez wyznaczania wartości inkrementalnych.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu podzielonego przeżycia uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty premedykacji / leczenia wstępnego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania (w tym koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia), koszty stanów zdrowia (w tym koszty opieki paliatywnej) oraz koszty kolejnych linii leczenia (po progresji). Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim (analiza kosztów-użyteczności) oraz 2-letnim (analiza minimalizacji kosztów, analiza konsekwencji kosztów) horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA): Tafa-Len vs Pola-BR i Tafa-Len vs R-GemOx

Kategoria	Technologia wnioskowana vs Pola-BR	Technologia wnioskowana vs R-GemOx	Technologia wnioskowana vs Pola-BR	Technologia wnioskowana vs R-GemOx
	bez RSS		z RSS	
Perspektywa płatnika publicznego				
Całkowity koszt inkrementalny, ramię interwencji vs komparator (PLN)	912 091,25	1 086 875,00		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	3,26	2,90		
ICUR (PLN/QALY)	279 367,54	375 268,89		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Minjuvi® (PLN)	3 035,49	2 176,31		
Perspektywa wspólna				
Całkowity koszt inkrementalny, ramię interwencji vs komparator (PLN)	912 269,39	1 087 118,30		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	3,26	2,90		
ICUR (PLN/QALY)	279 422,11	375 352,89		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Minjuvi® (PLN)	3 034,89	2 175,49		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej w wariantcie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka) na wyniki porównania Tafa-Len z Pola-BR mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka) na wyniki porównania Tafa-Len z R-GemOx mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA): Tafa-Len vs Axi-cel, Tafa-Len vs Tisa-cel, Tafa-Len vs GLOF i Tafa-Len vs LON

Kategoria	Tafa-Len vs Axi-cel	Tafa-Len vs Tisa-cel	Tafa-Len vs Axi-cel	Tafa-Len vs Tisa-cel
	bez RSS		z RSS	
Perspektywa płatnika publicznego				

Kategoria	Tafa-Len vs Axi-cel	Tafa-Len vs Tisa-cel	Tafa-Len vs Axi-cel	Tafa-Len vs Tisa-cel
	bez RSS		z RSS	
Całkowity koszt inkrementalny, ramię interwencji vs komparator (PLN)	-631 613,73	-698 467,00		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Minjuvi® (PLN)	8 314,88	8 801,81		
Perspektywa wspólna				
Całkowity koszt inkrementalny, ramię interwencji vs komparator (PLN)	-631 482,72	-698 335,99		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Minjuvi® (PLN)	8 313,93	8 800,85		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka) na wyniki porównania Tafa-Len z Axi-cel mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kategoria	Tafa-Len vs GLOF	Tafa-Len vs LON	Tafa-Len vs GLOF	Tafa-Len vs LON
	bez RSS		z RSS	
Perspektywa płatnika publicznego				
Całkowity koszt inkrementalny, ramie interwencji vs komparator (PLN)	316 767,26	-28 133,05		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Minjuvi® (PLN)	1 407,32	3 919,41		
Perspektywa wspólna				
Całkowity koszt inkrementalny, ramie interwencji vs komparator (PLN)	316 898,28	-28 022,85		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Minjuvi® (PLN)	1 406,36	3 918,61		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka) na wyniki porównania Tafa-Len z GLOF mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka) na wyniki porównania Tafa-Len z LON mają następujące parametry:

[REDACTED]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CCA): Tafa-Len vs EPCO

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	EPCO
Perspektywa płatnika publicznego			
Całkowite koszty różniące (PLN)	540 064,99		319 316,98
QALY	0,86		0,82
Perspektywa wspólna			
Całkowite koszty różniące (PLN)	540 196,00		319 316,98
QALY	0,86		0,82

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka) na wyniki porównania Tafa-Len z EPCO mają następujące parametry:

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych w przypadku porównania z polatuzumabem wedotyny stosowanym w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem oraz z rytuksymabem stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Minjuvi®, wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem, odnowienie decyzji refundacyjnej dla tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem należy uznać za zasadne. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Odnowienie decyzji refundacyjnej dla tafasytamabu stosowanego u chorych od drugiej linii leczenia przyczyni się do utrzymania zmniejszonej, przedwczesnej umieralności z powodu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (nowotwór złośliwy). Ponadto, odnowienie decyzji refundacyjnej dla leku Minjuvi® wpłynie na utrzymanie wydłużonego przeżycia oraz przyczyni się do utrzymania poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tafasytamabu (Minjuvi®) w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.

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

POPULACJA	dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, od 2. linii leczenia systemowego.
INTERWENCJA	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa-Len).
KOMPARATOR/Y	- Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR); - Rytuksymab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną (R-GemOx); - Aksykabtagen cytoleucel (Axi-cel); - Tisagenlecleucel (Tisa-cel); - Glofitamab (GLOF); - Lonkastuksymab tezyryny (LON); - Epkorytamab (EPCO).

WYNIKI

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN)
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą
 - odpowiedzi na leczenie;
 - lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównań dla Tafa-Len względem komparatorów stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model podzielonego przeżycia zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a Pola-BR i R-GemOx oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a Axi-cel, Tisa-cel, GLOF i LON, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Z uwagi na brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a EPCO (ze względu na wysoką heterogeniczność badań *EPCORE NHL-1* oraz *L-MIND*), w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **konsekwencji kosztów** (CCA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących oraz wyników zdrowotnych dla ocenianej interwencji i komparatora bez wyznaczania wartości inkrementalnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów, a

także skalkulowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 72 547 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **217 641 PLN**.

W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model podzielonego przeżycia otrzymany od Wnioskodawcy, który dostosowano do warunków polskich. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwo zgonu chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

W kontekście analizy kosztów-użyteczności model został wykonany w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 404 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 404 cyklom, co przekłada się na 31-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹). [REDACTED]

W kontekście analizy minimalizacji kosztów oraz analizy konsekwencji kosztów model został wykonany w horyzoncie 2-letnim.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *L-MIND* dla tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, które obejmowało dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, po co najmniej 1. wcześniejszej linii leczenia. Średni wiek wejściowy w modelu to 69,30 lat. W modelu uwzględniono także odsetki chorych ze względu na płeć w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności oraz określono średnie wartości parametrów związanych z masą ciała, wzrostem i powierzchnią ciała w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy (lata)	69,30	Badanie <i>L-MIND</i>
Odsetek płci męskiej	54,30%	Badanie <i>L-MIND</i>
Średnia (SD) masa ciała (kg)	78,09 (18,27)	Badanie <i>L-MIND</i>
Średni (SD) wzrost (cm)	167,56 (9,60)	Badanie <i>L-MIND</i>
Średnia (SD) powierzchnia ciała (m ²)	1,91 (0,38)	Oszacowano w oparciu o wzór Mostellera na podstawie masy ciała i wzrostu chorych z badania <i>L-MIND</i> Przyjęto SD równe 20% obliczonej średniej

Poniższy rysunek przedstawia wzór Mostellera wykorzystany do oszacowania średniej powierzchni ciała chorych.

Rysunek 1.
Wzór Mostellera wykorzystany do oszacowania średniej powierzchni ciała chorych

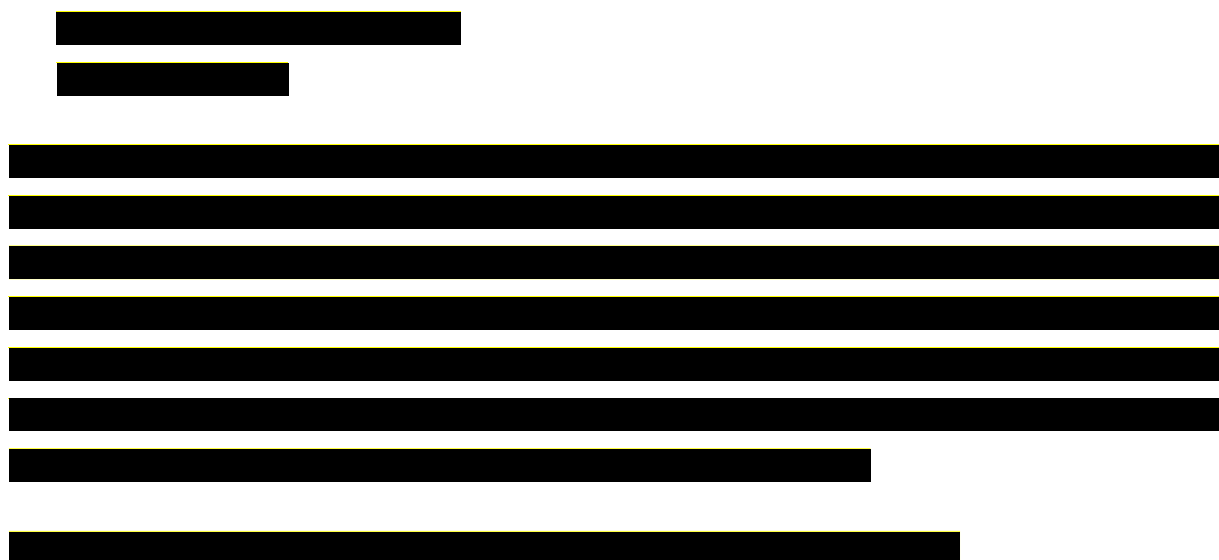
$$BSA = \sqrt{\frac{\text{masa (kg)} \times \text{wzrost (cm)}}{3600}}$$

[Redacted text]

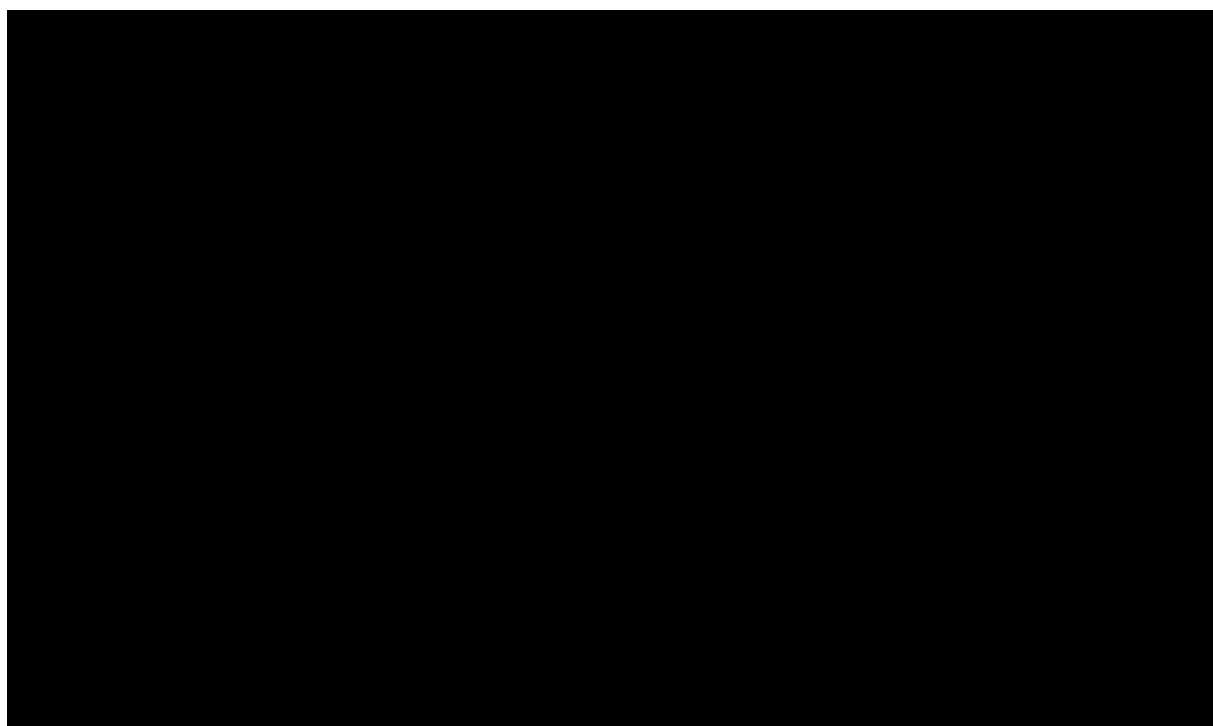
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Jako źródło krzywych Kaplana-Meiera (KM), stanowiących bazę do oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami w modelu, wykorzystano następujące badania kliniczne.

Tabela 2.
Badania kliniczne wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami w modelu

Analiza	Terapia	Źródło danych KM - analiza podstawowa	Źródło danych KM – wariant alternatywny
CUA	Tafa-Len	Badanie <i>L-MIND</i> (data odcięcia: październik 2020)	n/d
	Pola-BR	Badanie <i>Re-MIND 2</i>	MAIC (<i>Cordoba 2022</i>)
	R-GemOx	Badanie <i>Re-MIND 2</i>	MAIC (<i>Cordoba 2022</i> , [REDACTED])
CMA	Tafa-Len	Badanie <i>L-MIND</i> (<i>Duell 2024</i>)	n/d
	Axi-cel	Efektywność kliniczna równa Tafa-Len	n/d
	Tisa-cel	Efektywność kliniczna równa Tafa-Len	n/d
	GLOF	Efektywność kliniczna równa Tafa-Len	n/d
	LON	Efektywność kliniczna równa Tafa-Len	n/d
CCA	Tafa-Len	Badanie <i>L-MIND</i> (<i>Duell 2024</i>)	n/d
	EPCO	Badanie <i>EPCORE NHL-1</i> (<i>Thieblemont 2024</i>) – suplement do publikacji	n/d

5.2.1. Analiza badań L-MIND i Re-MIND 2

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.2. Prawdopodobieństwa przejść w analizie kosztów- użyteczności – dopasowane krzywe PFS i OS

[REDACTED]

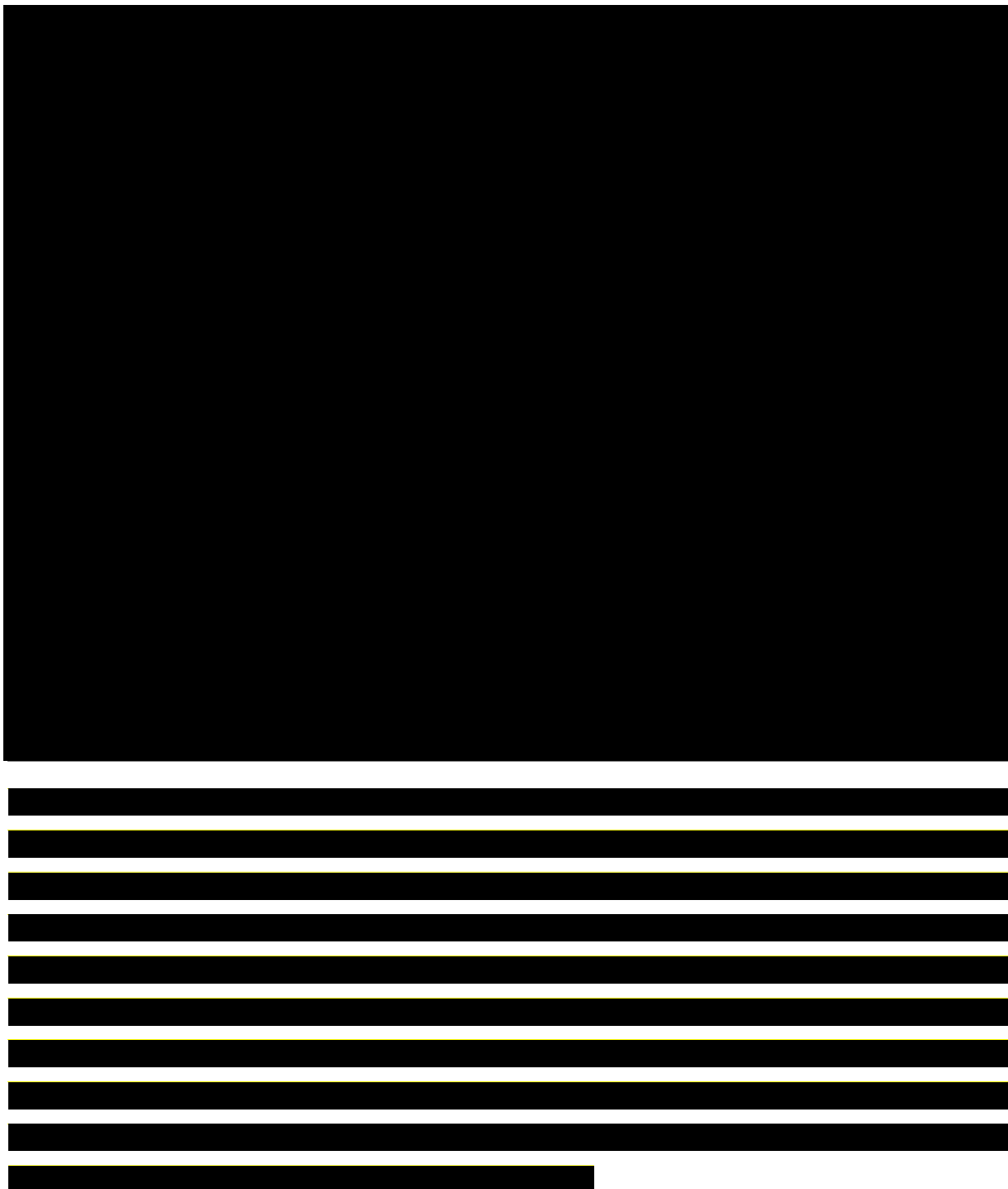
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 3.
Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 4.

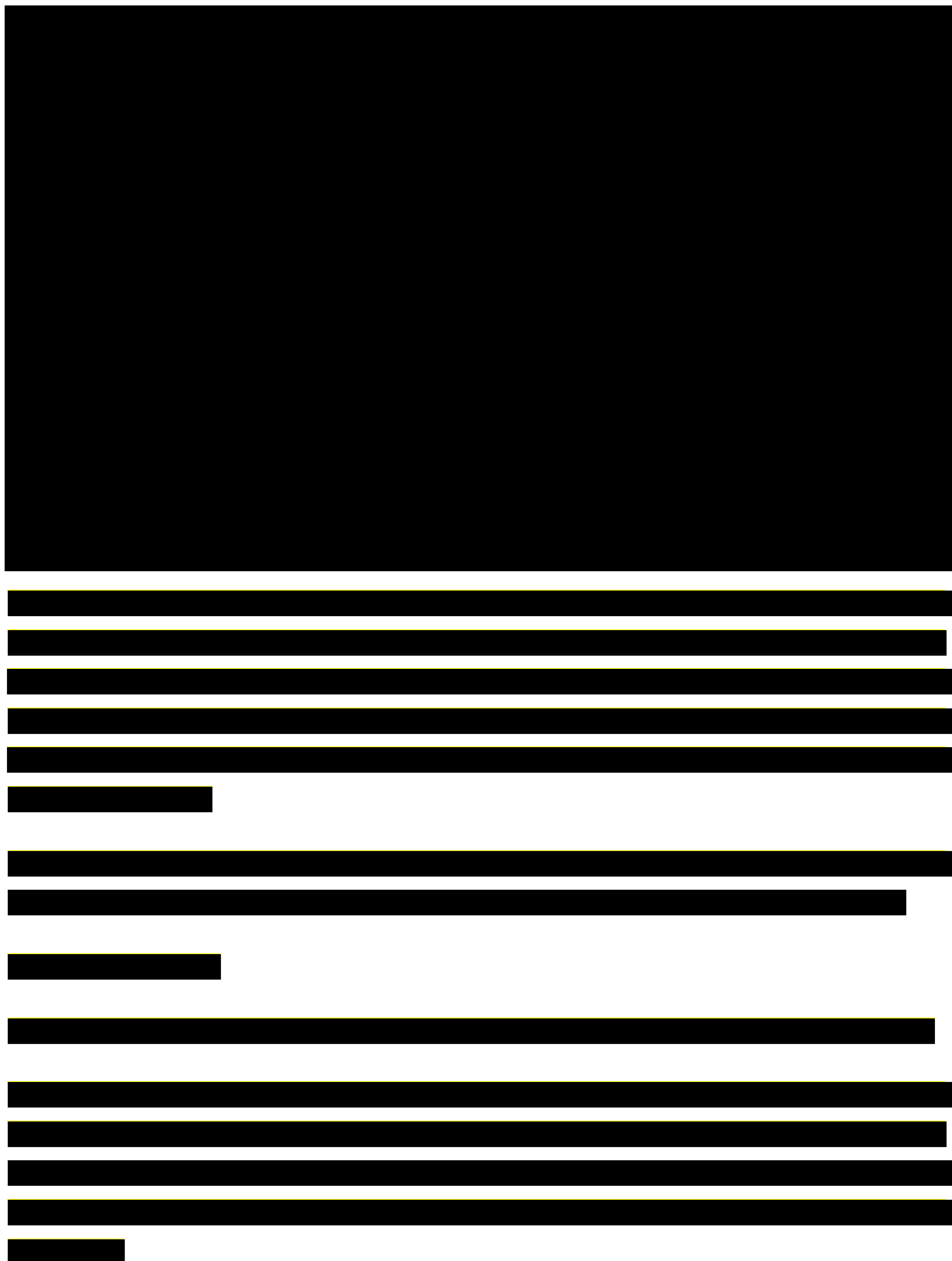
Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi



5.2.3. Dyskontynuacja

[illegible]

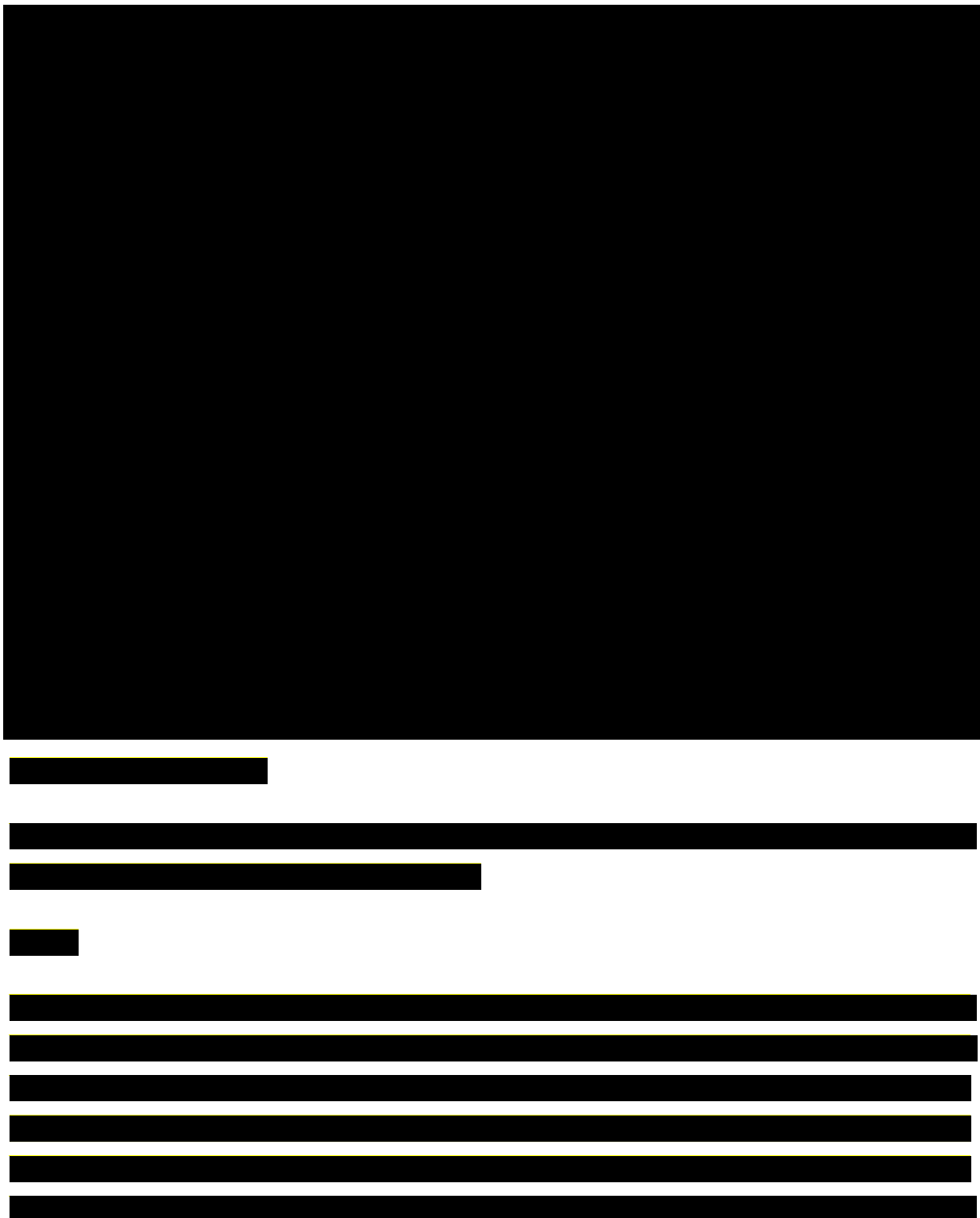
Rysunek 5.
Krzywe KM TTD i PFS dla terapii Tafa-Len



2 [REDACTED]
3 [REDACTED]

Rysunek 6.

Zestawienie TTD oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi



5.2.4. Prawdopodobieństwa przejść w analizie minimalizacji kosztów

[REDACTED]

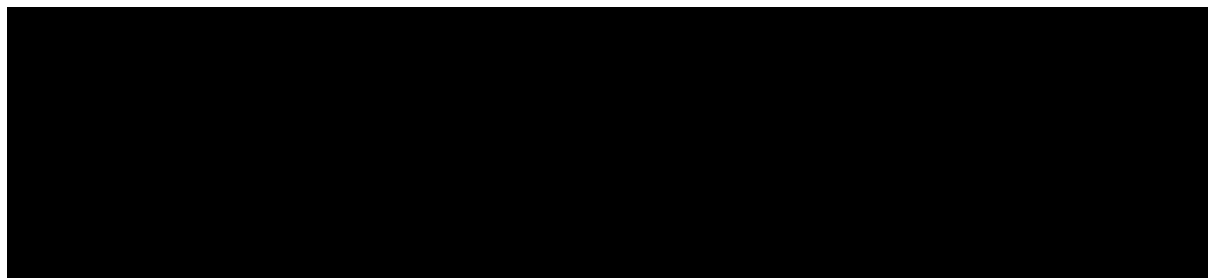
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

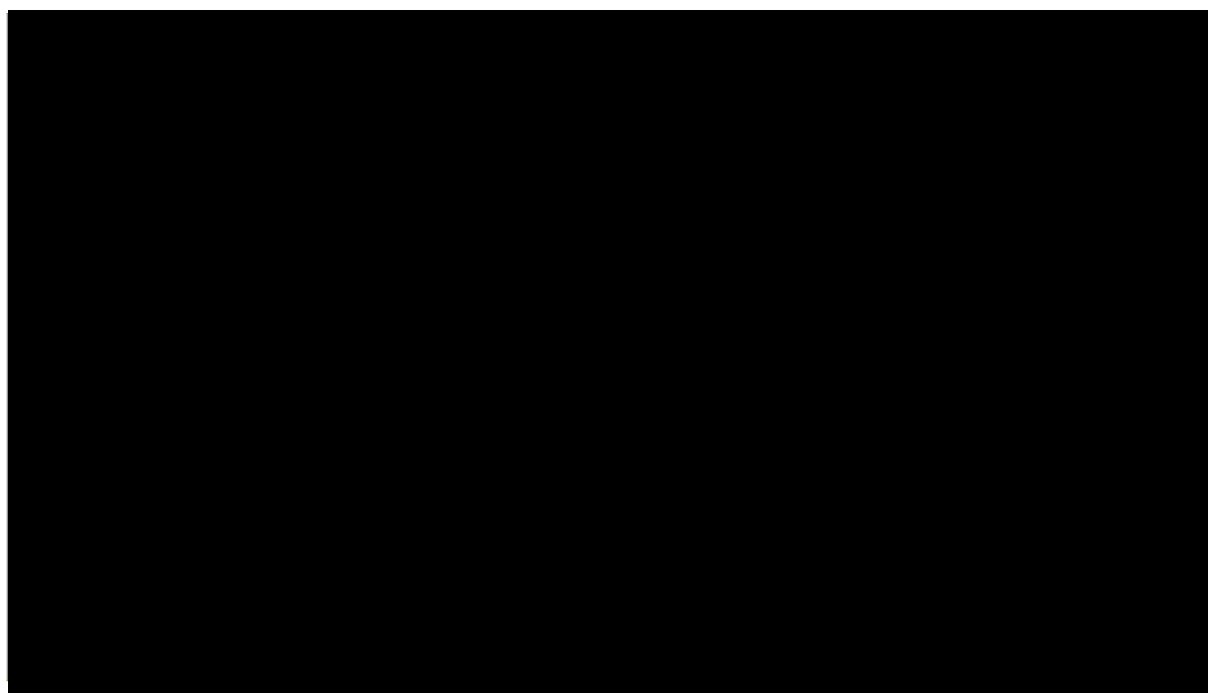
Tabela 4.
Parametry rozkładów, dopasowanych do danych KM dot. PFS i OS dla terapii Tafa-Len w przedłużonym badaniu *L-MIND (Duell 2024)*

[REDACTED]



Rysunek 7.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS dla terapii Tafa-Len w przedłużonym badaniu *L-MIND*



Rysunek 8.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS dla terapii Tafa-Len w przedłużonym badaniu L-MIND



Ponadto w sytuacji gdy śmiertelność chorych była niższa niż w populacji generalnej uwzględniano śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od płci i wieku [Tablice trwania życia 2023]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.5. Prawdopodobieństwa przejść w analizie konsekwencji kosztów

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

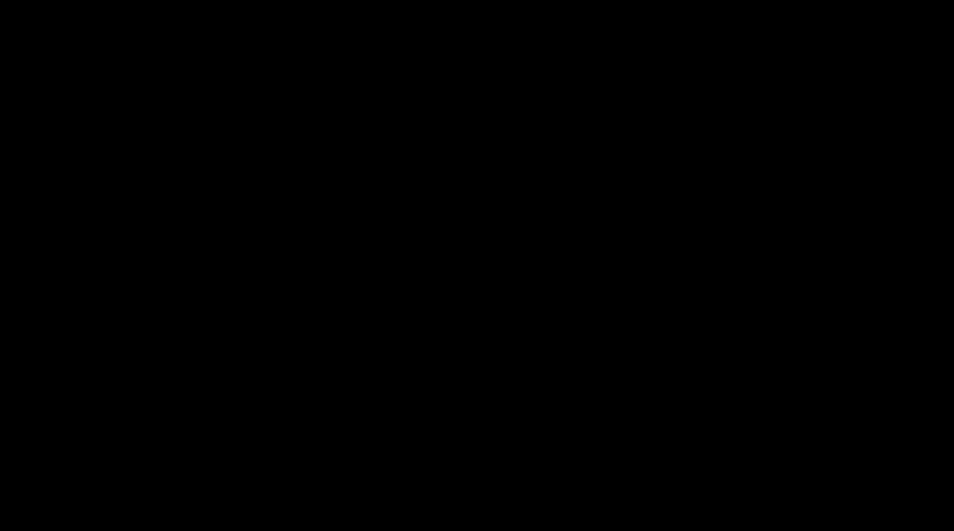
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

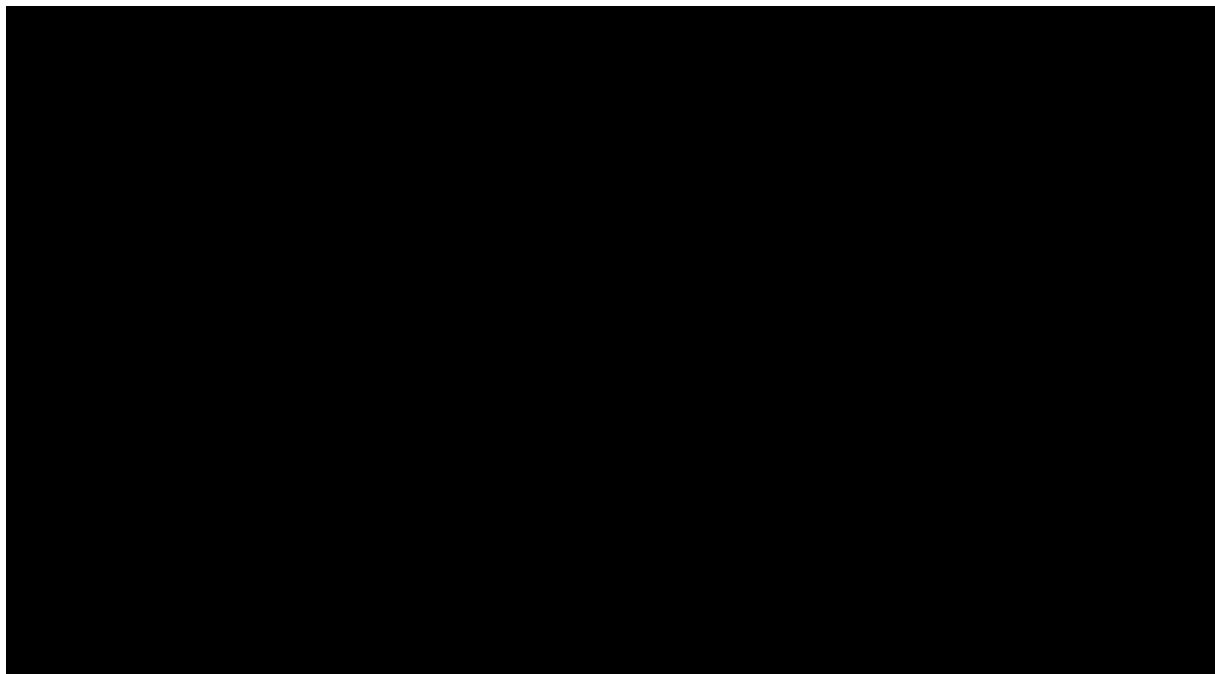
[Redacted]

Tabela 5.
Parametry rozkładów, dopasowanych do danych KM dot. PFS i OS dla terapii EPCO w badaniu *EPCORE NHL-1* (suplement do publikacji *Thieblemont 2024*)



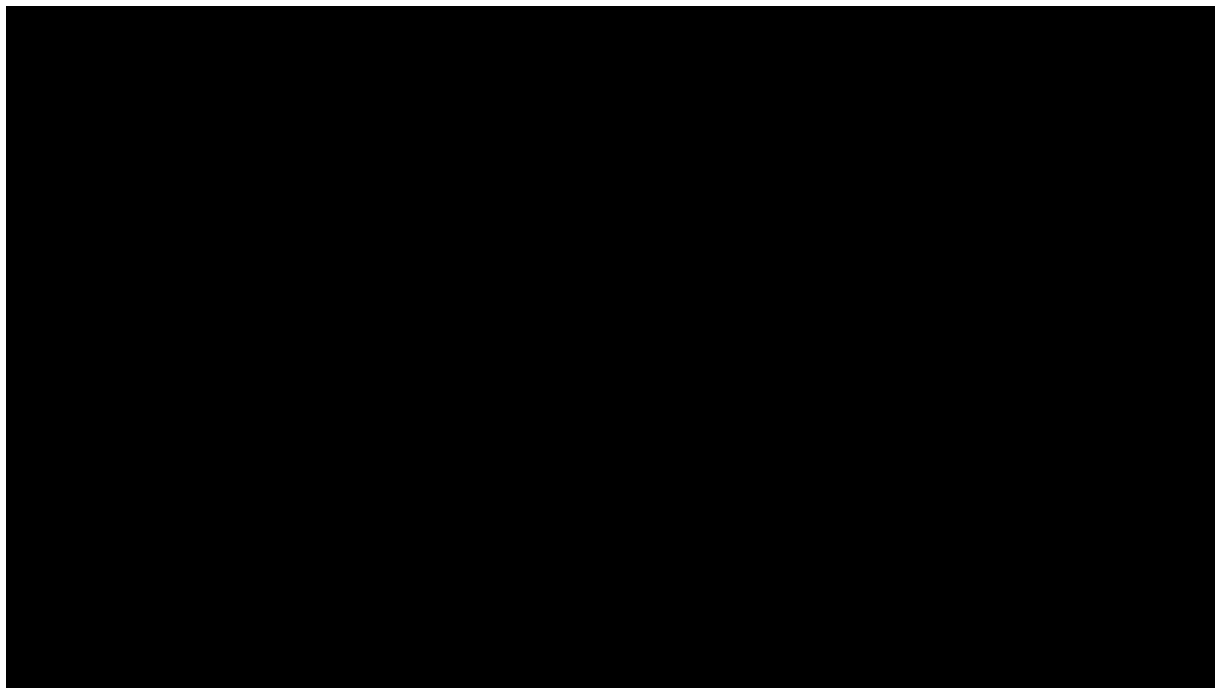
Rysunek 9.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS dla terapii EPCO w badaniu *EPCORE NHL-1*



Rysunek 10.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS dla terapii EPCO w badaniu *EPCORE NHL-1*



[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto w sytuacji gdy śmiertelność chorych była niższa niż w populacji generalnej uwzględniano śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od płci i wieku [Tablice trwania życia 2023]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu podzielonego przeżycia wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] oraz NICE [NICE technology appraisals] skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach

każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

5.3.1. Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z raportu *NICE TA883*, w którym analizowaną interwencją był schemat leczenia Tafa-Len. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w raportach *NICE TA649* (analizowana interwencja – schemat leczenia Pola-BR) oraz *NICE TA567* (analizowana interwencja – Tisa-cel). Testowano również wariant, w którym użyteczność chorego wyleczonego jest taka jak dla populacji generalnej Polski w wieku ≥ 65 lat, którą oszacowano jako średnią użyteczności dla grup wiekowych 65-74 oraz ≥ 75 lat ważoną liczbą badanych w grupie wiekowej 65-74 oraz ≥ 75 lat z publikacji *Golicki 2021*. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Tabela 6.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Analiza podstawowa		
Wolny od progresji (stabilny)	0,720	NICE TA883
Po progresji	0,650	
Wolny od progresji (choroba wyleczona)	0,720	Założenie*, NICE TA883
Wariant 1 analizy scenariuszy		
Wolny od progresji (stabilny)	0,770	NICE TA649
Po progresji	0,676	
Wolny od progresji (choroba wyleczona)	0,770	Założenie*, NICE TA649
Wariant 2 analizy scenariuszy		
Wolny od progresji (stabilny)	0,830	NICE TA567
Po progresji	0,710	
Wolny od progresji (choroba wyleczona)	0,830	Założenie*, NICE TA567
Wariant 3 analizy scenariuszy		

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Wolny od progresji (stabilny)	0,720	NICE TA883
Po progresji	0,650	
Wolny od progresji (choroba wyleczona)	0,823	Założenie**, Golicki 2021

*Założono, że jakość życia chorych wyleczonych jest taka sama jak w stanie wolnym od progresji, stabilnym

**Założono, że chorzy wyleczeni uzyskują taką samą jakość życia jak populacja generalna Polski w wieku ≥ 65 lat

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7.

5.3.1. Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Poza użytecznościami stanów zdrowia, w modelu analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów konsekwencji naliczano dodatkowo zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku analizy kosztów konsekwencji konserwatywnie w ramieniu komparatora nie naliczano obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W analizie minimalizacji kosztów nie modelowano wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia chorych ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa terapii Tafa-Len, Axi-cel, Tisa-cel, GLOF oraz LON.

Obniżki użyteczności oszacowano jako iloczyn częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w danym ramieniu leczenia, obniżki użyteczności związanej z wystąpieniem danego zdarzenia niepożądanego oraz liczby dni trwania obniżki użyteczności dla danego zdarzenia niepożądanego, który następnie podzielono przez liczbę dni w roku. Szczegóły dotyczące obniżki użyteczności oraz czasu trwania tej obniżki dla uwzględnionych w niniejszej analizie zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. Natomiast częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w zależności od ramienia leczenia przedstawiono w rozdziale 6.4.

Tabela 7.
Szczegóły dotyczące obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Obniżenie użyteczności podczas trwania zdarzenia niepożądanego	Okres obniżenia użyteczności (dni)	Źródło (obniżenie użyteczności)	Źródło (okres obniżenia użyteczności)
Anemia	0,250	16,00	NICE TA306	NICE TA306
Gorączka neutropeniczna	0,150	7,10	NICE TA306	NICE STA ID414
Hipokaliemia	0,090	72,00	Założono tak jak dla leukopenii w NICE TA306	NICE TA306
Leukopenia	0,090	14,00	NICE TA306	NICE STA ID414
Neutropenia	0,090	15,10	NICE TA306	NICE STA ID414
Zapalenie płuc	0,200	14,90	NICE TA306	NICE STA ID414
Trombocytopenia	0,110	23,20	NICE TA306	NICE STA ID414
Limfopenia	0,090	34,00	Bullement 2019	NICE STA ID414

Na podstawie powyższych danych oraz częstości występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramienia leczenia (rozdział 6.4.) oszacowano, iż w przypadku analizy CUA w ramieniu Tafa-Len, Pola-BR i R-GemOx obniżka użyteczności wynosi odpowiednio 0,0065, 0,0090 i 0,0079.

Obniżka użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku analizy kosztów konsekwencji w ramieniu interwencji wynosi 0,0063. Różnica między obniżką użyteczności dla Tafa-Len z analizy CUA i CCA wynika z faktu, iż w analizie CUA w ramieniu interwencji wykorzystano dane z badania *L-MIND* dla daty odcięcia 30 października 2020 roku. Z kolei w analizie CCA w ramieniu interwencji wykorzystano dane z przedłużonego badania *L-MIND* (Duell 2024).

W analizie podstawowej analizy kosztów-użyteczności i konsekwencji kosztów uwzględniono obniżenie jakości życia w pierwszym cyklu w przypadku występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych, natomiast w analizie wrażliwości testowano brak uwzględnienia wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia chorych.

5.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była

ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

5.4.1. Horyzont analizy kosztów-użyteczności

W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym w analizie kosztów-użyteczności horyzont czasowy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 31-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS oraz początkowym wiekiem chorego. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 404 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 404 cyklom, co przekłada się na 31-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni). ■

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy kosztów-użyteczności dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny).

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatorów będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a

więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera.

Zatem należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

5.4.2. Horyzont analizy minimalizacji kosztów

Długość horyzontu czasowego w przypadku porównania Tafa-Len vs Axi-cel, Tafa-Len vs Tisa-cel, Tafa-Len vs GLOF oraz Tafa-Len vs LON determinowana jest zastosowaną techniką analityczną. W przypadku powyższych porównań została zastosowana technika minimalizacji kosztów. Tym samym w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dodatkowym uzasadnieniem 2-letniego horyzontu czasowego jest fakt, iż taka długość horyzontu czasowego jest zgodna z okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy. Ponadto 2-letni horyzont czasowy jest spójny z długością horyzontu czasowego przyjętego w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

W wariancie alternatywnym analizy wrażliwości arbitralnie testowano wariant, w którym uwzględniono roczny (52 tygodnie) horyzont czasowy. Nie testowano horyzontu czasowego dłuższego niż 2 lata, gdyż komparatory uwzględnione w analizie wykonanej techniką analityczną CMA takie jak Axi-cel, Tisa-cel i GLOF są terapiami, których stosowanie jest ograniczone czasowo.

5.4.3. Horyzont analizy konsekwencji kosztów

Długość horyzontu czasowego w przypadku porównania Tafa-Len vs EPCO determinowana jest zastosowaną techniką analityczną. W przypadku powyższego porównania została

zastosowana technika konsekwencji kosztów. Tym samym w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dodatkowym uzasadnieniem 2-letniego horyzontu czasowego jest fakt, iż taka długość horyzontu czasowego jest zgodna z okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy. Ponadto 2-letni horyzont czasowy jest spójny z długością horyzontu czasowego przyjętego w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

W analizie wrażliwości arbitralnie testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej długości horyzontu czasowego, tj. odpowiednio 1 roku (52 tygodnie) oraz 5 lat (260 tygodni).

5.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

6. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego B.12.FM*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty premedykacji / leczenia wstępnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania (w tym koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia);
- koszty stanów zdrowia (w tym koszty opieki paliatywnej);
- koszty kolejnych linii leczenia (po progresji).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne w analizie kosztów-użyteczności.

Natomiast w analizie minimalizacji kosztów następujące kategorie kosztów bezpośrednich: koszty zdarzeń niepożądanych, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia⁵, koszty stanów zdrowia oraz koszty kolejnych linii leczenia, uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te

⁵ Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia stanowią koszty nieróżniące wyłącznie w przypadku porównania wnioskowanej technologii z lonkastuksymabem tezyryny, w przypadku porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami, dla których wykonana została analiza minimalizacji kosztów, tj. Axi-cel, Tisa-cel oraz GLOF, koszty te zostały uwzględnione

(jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

W analizie konsekwencji kosztów następujące kategorie kosztów bezpośrednich: koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty kolejnych linii leczenia, uznano za nieróżniące. Spośród kategorii kosztowej: koszty stanów zdrowia wyodrębniono koszty opieki paliatywnej, które uznano za różniące ze względu na różnice pomiędzy śmiertelnością chorych leczonych technologią ocenianą i epkorytamabem.

W poniższej tabeli (Tabela 8.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 8.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Analiza minimalizacji kosztów	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia*	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i lonkastuksymabem tezyryny w tej samej wysokości
Koszt stanów zdrowia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości. W odniesieniu do efektywności klinicznej terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami
Koszty kolejnych linii leczenia	Horyzont czasowy zbyt krótki by uwzględnić pełną długość terapii stosowanych na kolejnych liniach leczenia
Analiza konsekwencji kosztów	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszty kolejnych linii leczenia	Horyzont czasowy zbyt krótki by uwzględnić pełną długość terapii stosowanych na kolejnych liniach leczenia

*Stanowi koszt nieróżniący wyłącznie w przypadku porównania wnioskowanej technologii z lonkastuksymabem tezyryny, w przypadku porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami, dla których wykonana została analiza minimalizacji kosztów, tj. Axi-cel, Tisa-cel oraz GLOF, koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia został uwzględniony

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii, wraz z dodatkowymi warunkami umowy podziału ryzyka (RSS), uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ, Wykazu leków refundowanych*,

Sprawozdania NFZ, Danych przetargowych oraz Bazy leków – Medycyna Praktyczna. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowej, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna*]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ za 2024 rok* i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.

Wycena średniej wartości punktu, w zależności od przyjętej formy opieki medycznej, na podstawie *Informatora o umowach NFZ za 2024*

Forma opieki medycznej (wszystkie rodzaje, chyba że wspomniano inaczej)	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu w 2024 roku	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu w 2024 roku	Średnia cena produktu
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B - KOMÓRKOWE	6 976 505,58	11 856 111,99	1,70
ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE HEMATOLOGII-DIAGNOSTYKA ONKOLOGICZNA	2 314 550,49	4 013 583,85	1,73
ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE HEMATOLOGII (ambulatorium)	13 072 854,34	22 406 764,59	1,71
ŚWIADCZENIA W ODDZIALE MEDYCYNY PALIATYWNEJ/HOSPICJUM STACJONARNYM	9 069 956,59	967 357 087,82	106,66
ŚWIADCZENIA W HOSPICJUM DOMOWYM	6 313 268,09	660 769 288,02	104,66
PORADA W PORADNI MEDYCYNY PALIATYWNEJ	73 543,38	7 846 459,24	106,69
ANESTEZJOLOGIA I INTENSYWNA TERAPIA - HOSPITALIZACJA	23 343 980,86	39 905 320,78	1,71
P26 LECZENIE NOWOTWORÓW Z PW > 7 DNI			1,67*
P28 GUZY LITE NARZĄDÓW, TKANEK I INNYCH UKŁADÓW			1,66*
S01 INTENSYWNE LECZENIE OSTRYCH BIAŁACZEK > 17 R.Ż			1,60*
S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI			1,60*
S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA			1,62*
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI			1,62*
BADANIA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ (TK)	611 735 921,99	897 183 763,73	1,47
BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO (RM)	611 735 921,99	897 183 763,73	1,47
TELERADIOTERAPIA PALIATYWNA FRAKCJONOWANA	611 735 921,99	897 183 763,73	1,47
TELERADIOTERAPIA PALIATYWNA PROCES LECZENIA 1 FRAKCJĄ	611 735 921,99	897 183 763,73	1,47
ZAKWATEROWANIE DO TELERADIOTERAPII/PROTONOTERAPII	611 735 921,99	897 183 763,73	1,47
POZYTONOWA TOMOGRAFIA EMISYJNA (PET)	611 735 921,99	897 183 763,73	1,47

Forma opieki medycznej (wszystkie rodzaje, chyba że wspomniano inaczej)	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu w 2024 roku	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu w 2024 roku	Średnia cena produktu
BADANIA MEDYCZYNY NUKLEARNEJ	46 559 260,41	73 982 414,25	1,59
CHEMIOTERAPIA W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	102 703 691,76	174 521 660,80	1,70
CHEMIOTERAPIA - HOSPITALIZACJA Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	447 856 853,46	762 517 099,33	1,70

*szczegóły oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

6.1.1. Dawkowanie leków

TAFASYTAMAB+LENALIDOMID (Tafa-Len)

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

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

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;
- cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;
- od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

Każdy cykl ma 28 dni.

Pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid doustnie w kapsułkach 25 mg w dniach 1 - 21 każdego cyklu. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Minjuvi® w monoterapii w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania tafasytamabu i lenalidomidu.

Tabela 10.

Schemat dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem

Substancja	Terapia/schemat	Liczba cykli	Cykl terapii Tafa-Len (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Tafasytamab	Tafa-Len	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	28	12	mg/kg m.c.	C1: 5 C2-3: 4 C4+: 2
Lenalidomid		12		25	mg	21

Powyższy schemat dawkowania był również stosowany u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z BENDAMUSTYNĄ I RYTUKSYMABEM (Pola-BR)

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

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem.

Tabela 11.

Schemat dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Substancja	Terapia/schemat	Liczba cykli	Długość cyklu terapii Pola-BR (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Polatuzumab wedotyny	Pola+BR	6	21	1,8	mg/kg m.c.	1
Bendamustyna				90	mg/m ² p.c.	2

Substancja	Terapia/schemat	Liczba cykli	Długość cyklu terapii Pola-BR (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Rytuksymab				375	mg/m ² p.c.	1

RYTUKSYMAB W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I OKSALIPLATYNĄ (R-GemOx)

Dawkowanie określone zostało na podstawie publikacji *Mountier 2013*.

Zalecana dawka rytuksymabu to 375 mg/m² p.c., dawka gemcytabiny to 1 000 mg/m² p.c., a dawka oksaliplatyny – 100 mg/m² p.c. W ramach 15-dniowego cyklu rytuksymab jest podawany w 1. dniu, a gemcytabina i oksaliplatyna w 2. dniu. Substancje te podawane są w infuzji dożylniej przez 8 cykli trwania terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną.

Tabela 12.

Schemat dawkowania rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną

Substancja	Terapia/schemat	Liczba cykli	Długość cyklu terapii R-GemOx (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Rytuksymab	R-GemOx	8	15	375	mg/m ² p.c.	1
Gemcytabina				1 000	mg/m ² p.c.	1
Oksaliplatyna				100	mg/m ² p.c.	1

AXICABTAGENE CILOLEUCEL (Axi-cel)

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

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg masy ciała), przy czym maksymalna liczba żywotnych limfocytów CAR-T (2×10^8) dotyczy pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg [*ChPL Yescarta®*].

Zgodnie z *ChPL Yescarta®* przed infuzją leku należy przeprowadzić u chorego leczenie wstępne z wykorzystaniem chemioterapii limfodeplecyjnej. W 3 różnych dniach przed infuzją produktu Yescarta® (zaleca się dni 5., 4. i 3. przed infuzją) należy koniecznie zastosować

chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² p.c. (podawanego dożylnie) i fludarabiny⁶ w dawce 30 mg/m² p.c. (podawanej dożylnie) [*ChPL Yescarta*®].

Charakterystyka lecznicza produktu Yescarta® nie pozwala na stosowanie chemioterapii pomostowej zmieniającej przebieg choroby, uwzględniając jedynie możliwość zastosowania kortykosteroidów u chorych z wysokim obciążeniem chorobą w momencie badań przesiewowych⁷. W *ChPL Yescarta*® nie doprecyzowano dawek takiej terapii. Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania danych leków, wybiórczość zastosowania tej terapii oraz niskie koszty kortykosteroidów, koszty terapii pomostowej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

TISAGENLEUCCEL (Tisa-cel)

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

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne limfocyty CAR-T w postaci dyspersji do infuzji w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dla dorosłych pacjentów, dawka mieści się w zakresie od 0,6 x 10⁸ do 6 x 10⁸ żywotnych CAR-dodatnich limfocytów T [*ChPL Kymriah*®].

Zgodnie z *ChPL Kymriah*® przed rozpoczęciem leczenia produktem konieczne jest przeprowadzenie wstępnego leczenia kondycjonującego, tj. chemioterapii limfodeplecyjnej. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah*® dopuszcza co prawda pominięcie chemioterapii limfodeplecyjnej w grupie chorych z istotną cytopenią, jednak większość chorych taką terapię powinna otrzymać.⁸ W niniejszej analizie uwzględniono więc dawkowanie terapii kondycjonującej zgodnie z zalecanym schematem z *ChPL Kymriah*®, tj. zastosowanie fludarabiny 25 mg/m² p.c.⁹ dożylnie na dobę przez 3 dni i cyklofosfamidu w dawce 250 mg/m² p.c. dożylnie przez 3 dni, począwszy od pierwszej dawki fludarabiny.

⁶ Zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* fludarabina jest refundowana tylko w formie doustnej. Ta forma została uwzględniona w analizie. Od marca 2019 roku nie ma refundowanej pozycji z podaniem dożylnym. Na podstawie *ChPL Fludara Oral*® przyjęto mnożnik 1,6, który przeskalował dawkę fludarabiny do 48 mg/m² p.c.

⁷ Zgodnie z dokładnymi wskazaniem z *ChPL Yescarta*®

⁸ Zgodnie z badaniem dla DLBCL 93% otrzymało leczenie kondycjonujące [*ChPL Kymriah*®]

⁹ Zmieniono dawkę na podstawie założeń opisanych w przypisie 6. zwiększono dawkę fludarabiny doustnej do 40 mg/m² p.c.

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

GLOFITAMAB (GLOF)

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Columvi® to 2,5 mg w pierwszej dawce, 10 mg w drugiej dawce i 30 mg przez resztę terapii, podawanego w infuzji dożylniej przez 12 cykli trwania terapii.

Glofitamab powinno się podawać według poniższego schematu:

- cykl 1: infuzja w dniach 8 i 15 cyklu;
- cykl 2 - 12: infuzja w dniu 1 każdego cyklu.

Przy czym każdy cykl ma długość 21 dni.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania glofitamabu.

Tabela 13.
Schemat dawkowania produktu leczniczego Columvi®

Substancja	Terapia/ schemat	Liczba cykli	Długość cyklu terapii GLOF (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Glofitamab	GLOF	12	21	C1-T2*: 2,5 C1-T3*: 10 C2+*: 30	mg	C1: 2** C2+: 1

*W pierwszych podaniach następuje stopniowe zwiększanie dawki leku, od trzeciego podania choremu podawane są pełne dawki leku

**Dawka początkowa 1 – 2,5mg, dawka pośrednia 2 - 10mg, od trzeciego podania dawka 30 mg

Zgodnie z *ChPL Columvi*® w 1. dniu 1. cyklu terapii (7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Columvi®) należy przeprowadzić u chorego leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu w celu zmniejszenia liczby limfocytów B krążących i

znajdujących się w naczyniach limfatycznych. Obinutuzumab stosuje się jednorazowo w dawce 1 000 mg (podawany dożylnie) [ChPL Columvi®].

LONKASTUKSYMAB TEZYRYNY (LON)

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

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

Lonkastuksymab tezyryny powinno się podawać według poniższego schematu:

- cykl 1 - 2: infuzja w dniu 1 cyklu;
- od cyklu 3. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniu 1 każdego cyklu.

Przy czym każdy cykl ma długość 21 dni.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania lonkastuksymabu tezyryny.

Tabela 14.
Schemat dawkowania produktu leczniczego Zynlonta®

Substancja	Terapia/ schemat	Liczba cykli	Długość cyklu terapii LON (dni)	Dawka	Jednostka	Ilość podań w cyklu
Lonkastuksymab tezyryny	LON	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	21	C1-2: 0,15 C3+: 0,075	mg/kg m.c.	C1+: 1

Zgodnie z ChPL Zynlonta® jeśli nie ma przeciwwskazań, deksametazon w dawce 4 mg należy podawać doustnie lub dożylnie dwa razy na dobę przez 3 dni, zaczynając dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®, aby złagodzić toksyczność związaną z pirolobenzodiazepinami. Jeśli podawanie deksametazonu nie rozpocznie się dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®, podawanie deksametazonu doustnie lub dożylnie należy rozpocząć co najmniej 2 godziny przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®.

EPKORYTAMAB (EPCO)

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Tepkinly® to 0,16 mg w pierwszej dawce, 0,8 mg w drugiej dawce i 48 mg przez resztę terapii, podawanego w iniekcji podskórnej do osiągnięcia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności.

Epkorytamab powinno się podawać według poniższego schematu:

- cykl 1 - 3: iniekcje w dniach 1, 8, 15, 22 każdego cyklu;
- cykl 4 - 9: iniekcje w dniach 1, 15 każdego cyklu;
- od cyklu 10 do momentu wystąpienia progresji choroby: iniekcja w 1. dniu każdego cyklu.

Przy czym każdy cykl ma długość 28 dni.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania epkorytamabu.

Tabela 15.
Schemat dawkowania produktu leczniczego Tepkinly®

Substancja	Terapia/ schemat	Liczba cykli	Długość cyklu terapii EPCO (dni)	Dawka	Jednost- ka	Ilość podań w cyklu
Epkorytamab	EPCO	Do stanu progresji albo nieakceptowalnej toksyczności	28	C1-T1*: 0,16 C1-T2*: 0,8 C1-T3-4: 48 C2+: 48	mg	C1-3: 4** C4-9: 2 C10+: 1

*W pierwszych podaniach następuje stopniowe zwiększanie dawki leku, od trzeciego podania choremu podawane są pełne dawki leku

**Dawka początkowa 1 – 0,16mg, dawka pośrednia 2 - 0,8mg, od trzeciego podania dawka 48 mg

Względna intensywność dawki

Dodatkowo, w ramach niniejszej analizy uwzględniono względną intensywność dawki – RDI (ang. *relative dose intensity*). Przedstawione intensywności wraz ze źródłami danych dla poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Obecnie lek Minjuvi® jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Uwzględniona w niniejszej analizie prezentacja jest jedyną wnioskowaną, w związku z czym przyjęto, że prezentacja ta będzie podstawą limitu w grupie.

Wartości cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 17.).

Tabela 17.
Charakterystyka kosztowa leku Minjuvi® (PLN)

Lenalidomid jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę lenalidomidu określono w dwóch wariantach: na podstawie *Danych NFZ* (dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii – wrzesień 2024 r.) oraz na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (wykorzystano dane prezentacji o kodzie EAN: 03838989737641; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 18.

Koszt lenalidomidu oszacowany na podstawie Wykazu leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Lenalidomid	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg, 21 szt.	1 500,00	1 620,00	1 717,20	1 717,20	1 717,20	0,00

Podsumowanie kosztów lenalidomidu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Koszt lenalidomidu uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Koszt za tabl. (25 mg) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane NFZ	Wykaz leków refundowanych
Lenalidomid	8,12	81,77
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)

POLATUZUMAB WEDOTYNY W SKOJARZENIU Z BENDAMUSTYNĄ I RYTUKSYMABEM (Pola-BR)

Polatuzumab wedotyny jest obecnie finansowany w programie lekowym (B.12.FM) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Bendamustyna i rytuksymab są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu określono w dwóch wariantach. W pierwszym z nich wycenę polatuzumabu wedotyny określono na podstawie *Danych NFZ* i *Sprawozdania NFZ* (kwoty refundacji poniesionej na polatuzumab wedotyny w okresie od stycznia do czerwca 2024 r. oraz liczby zrefundowanych mg polatuzumabu wedotyny w *Programie lekowym B.12.FM* w pierwszym półroczu 2024 roku na podstawie, których określono koszt za 1 mg polatuzumabu wedotyny). Z kolei wycenę bendamustyny i rytuksymabu określono na podstawie *Danych NFZ* (dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii - wrzesień 2024 r.). W drugim wariantcie wyceny powyższych substancji wykorzystano dane z *Wykazu leków refundowanych* (wykorzystano dane podstaw grup limitowych; kod EAN: 07613326029353, 05909991198145 oraz 07613421032975; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 20.

Koszty leków stosowanych w terapii Pola-BR oszacowane na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Polatuzumab wedotyny	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku	8 994,21	9 713,75	10 296,57	10 296,57	10 296,57	0,00
Bendamustyna	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. po 25 mg	362,50	391,50	414,99	414,99	414,99	0,00
Rytuksymab	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. po 10 ml	959,00	1 035,72	1 097,86	1 097,86	1 097,86	0,00

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii Pola-BR przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 21.

Koszty leków stosowanych w terapii Pola-BR uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 fiolki (30 mg – polatuzumab wedotyny / 25 mg – bendamustyna / 100 mg – rytuksymab) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane NFZ, Sprawozdanie NFZ	Wykaz leków refundowanych
Polatuzumab wedotyny	6 685,50	10 296,57
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)
Bendamustyna	29,66	83,00
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)
Rytuksymab	356,40	548,93
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)

RYTUKSYMAB W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I OKSALIPLATYNĄ (R-GemOx)

Rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę rytuksymabu, gemcytabiny i oksaliplatyny określono w dwóch wariantach: na podstawie *Danych NFZ* (dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii – wrzesień 2024 r.) oraz na podstawie *Wykazu leków*

refundowanych (wykorzystano dane podstaw grup limitowych; kod EAN: 07613421032975, 05909990976072 oraz 05909990798254; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 22.

Koszty leków stosowanych w terapii R-GemOx oszacowane na podstawie Wykazu leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Rytuksymab	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. po 10 ml	959,00	1 035,72	1 097,86	1 097,86	1 097,86	0,00
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 2 ml	16,50	17,82	18,89	18,89	18,89	0,00
Oksaliplatyna	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	56,50	61,02	64,68	64,68	64,68	0,00

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii R-GemOx przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Koszt leków stosowanych w terapii R-GemOx uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 fiol. (100 mg – rytuksymab / 200 mg – gemcytabina / 50 mg – oksaliplatyna) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane NFZ	Wykaz leków refundowanych
Rytuksymab	356,40	548,93
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)
Gemcytabina	11,49	18,89
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)
Oksaliplatyna	22,73	32,34
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)

AXICABTAGENE CILOLEUCEL (Axi-cel)

Aksykabtagen cyloleucelu jest obecnie finansowany w programie lekowym (B.12.FM) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę aksykabtagenu cyloleucelu określono w dwóch wariantach: na podstawie *Danych NFZ* i *Sprawozdania NFZ* (kwoty refundacji poniesionej na aksykabtagen cyloleucelu w okresie od stycznia do czerwca 2024 r. oraz liczby

zrefundowanych worków aksykabtagenu cyloleucelu w Programie lekowym B.12.FM w pierwszym półroczu 2024 roku na podstawie, których określono koszt za 1 worek aksykabtagenu cyloleucelu) oraz na podstawie Wykazu leków refundowanych (wykorzystano dane podstawy grupy limitowej; kod EAN: 05909991438487; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 24.

Koszty leków stosowanych w terapii Axi-cel oszacowane na podstawie Wykazu leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Aksykabtagen cyloleucelu	Yescarta, dyspersja do infuzji, $0,4 \times 10^8$ – 2×10^8 komórek, 1 worek po 68 ml	1 200 000	1 296 000	1 298 160	1 298 160	1 298 160	0,00

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii Axi-cel przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Koszt leków stosowanych w terapii Axi-cel uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 jednostki rozliczeniowej (1 worek) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane NFZ, Sprawozdanie NFZ	Wykaz leków refundowanych
Aksykabtagen cyloleucelu	1 409 825,52	1 298 160,00
	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)	Analiza podstawowa (niższy koszt)

TISAGENLECLEUCEL (Tisa-cel)

Tisagenlecleucel jest obecnie finansowany w programie lekowym (B.12.FM) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę tisagenlecleucelu określono w dwóch wariantach: na podstawie Danych NFZ i Sprawozdania NFZ (kwoty refundacji poniesionej na tisagenlecleucel w okresie od stycznia do czerwca 2024 r. oraz liczby zrefundowanych worków tisagenlecleucelu w Programie lekowym B.12.FM i Programie lekowym B.65. w pierwszym półroczu 2024 roku na podstawie, których określono koszt za 1 worek tisagenlecleucelu) oraz na podstawie Wykazu leków refundowanych (wykorzystano dane podstawy grupy limitowej; kod EAN: 05909991384388; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 26.

Koszty leków stosowanych w terapii Tisa-cel oszacowane na podstawie Wykazu leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Tisagenlecleucel	Kymriah, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 komórek, 1 lub więcej worków infuzyjnych	1 272 000	1 373 760	1 375 920	1 375 920	1 375 920	0,00

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii Tisa-cel przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Koszt leków stosowanych w terapii Tisa-cel uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 jednostki rozliczeniowej (1 worek) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane NFZ, Sprawozdanie NFZ	Wykaz leków refundowanych
Tisagenlecleucel	1 373 760,00	1 375 920,00
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)

GLOFITAMAB (GLOF)

Glofitamab jest obecnie finansowany w programie lekowym (B.12.FM) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę glofitamabu określono w dwóch wariantach: na podstawie *Danych przetargowych* oraz na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (wykorzystano dane podstawy grupy limitowej; kod EAN: 07613326068871; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 28.

Koszty leków stosowanych w terapii GLOF oszacowane na podstawie Wykazu leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Glofitamab	Columvi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg, 1 fiol. 2,5 ml	3 329,14	3 595,47	3 811,20	3 811,20	3 811,20	0,00

Tabela 29.

Koszty leków stosowanych w terapii GLOF oszacowane na podstawie Danych przetargowych (PLN)

Substancja	Postać	Dawka	Ilość w opak.	j.m.	Zamawiana liczba j.m.	Koszt zamówienia (PLN)	Koszt leku (PLN/mg)
Glofitamabum	konc. do sporz. roztw. do inf.	2,5mg/2,5ml	1 fiol.	op.	15	40 145,22	1 070,54
Glofitamabum	konc. do sporz. roztw. do inf.	10mg/10ml	1 fiol.	op.	780	8 350 197,34	1 070,54

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii GLOF przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Koszt leków stosowanych w terapii GLOF uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 fiołki (2,5 mg) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane przetargowe	Wykaz leków refundowanych
Glofitamab	2 676,35	3 811,20
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)

LONKASTUKSYMAB TEZYRYNY (LON)

Lonkastuksymab tezyryny jest obecnie finansowany w programie lekowym (B.12.FM) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę lonkastuksymabu tezyryny określono w dwóch wariantach: na podstawie *Danych przetargowych* oraz na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (wykorzystano dane podstawy grupy limitowej; kod EAN: 07350031444193; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 31.

Koszty leków stosowanych w terapii LON oszacowane na podstawie Wykazu leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Lonkastuksymab tezyryny	Zynlonta, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. 10 mg	60 000,00	64 800,00	66 960,00	66 960,00	66 960,00	0,00

Tabela 32.

Koszty leków stosowanych w terapii LON oszacowane na podstawie Danych przetargowych (PLN)

Substancja	Postać	Dawka	Ilość w opak.	j.m.	Zamawiana liczba j.m.	Koszt zamówienia (PLN)	Koszt leku (PLN/mg)
Lonkastuksymab tezyryny	prosz. do sporz. konc. roztw. do inf.	10 mg	1 fiol.	op.	120	8 035 200,00	6 696,00

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii LON przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Koszt leków stosowanych w terapii LON uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 fiolki (10 mg) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna
	Dane przetargowe/Wykaz leków refundowanych
Lonkastuksymab tezyryny	66 960,00

EPKORYTAMAB (EPCO)

Epkorytamab jest obecnie finansowany w programie lekowym (B.12.FM) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę epkorytamabu określono w dwóch wariantach: na podstawie Danych przetargowych oraz na podstawie Wykazu leków refundowanych (wykorzystano dane podstawy grupy limitowej; kod EAN: 08054083026503; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 34.

Koszty leków stosowanych w terapii EPCO oszacowane na podstawie Wykazu leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Epkorytamab	Tepkinly, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiol. 0,8 ml	2 584,90	2 791,69	2 959,19	2 959,19	2 959,19	0,00

Tabela 35.

Koszty leków stosowanych w terapii EPCO oszacowane na podstawie Danych przetargowych (PLN)

Substancja	Postać	Dawka	Ilość w opak.	j.m.	Zamawiana liczba j.m.	Koszt zamówienia (PLN)	Koszt leku (PLN/mg)
Epcoritamabum	roztw. do wstrzyk.	4 mg/0,8 ml	1 fiol.	op.	30	55 805,76	465,05
Epcoritamabum	roztw. do wstrzyk.	48mg/0,8ml	1 fiol.	op.	390	8 705 740,68	465,05

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii EPCO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Koszt leków stosowanych w terapii EPCO uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 fiołki (4 mg) – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane przetargowe	Wykaz leków refundowanych
Epkorytamab	1 860,20	2 959,19
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz średni koszt na cykl. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt za 1 mg substancji czynnej	Koszt w cyklu 28-dniowym*
	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
Tafasytamab bez RSS		
Tafasytamab z RSS		

Substancja	Koszt za 1 mg substancji czynnej	Koszt w cyklu 28-dniowym*
	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
Lenalidomid	0,32	159,19
Polatuzumab wedotyny	222,85	46 222,73**
Bendamustyna	1,19	582,47**
Rytuksymab (Pola-BR)	3,56	3 634,96**
Rytuksymab (R-GemOx)		5 452,45**
Gemcytabina	0,06	215,86**
Oksaliplatyna	0,45	196,09**
Aksykabtagen cyloleucelu	1 298 160,00***	1 298 160,00
Tisagenlecleucel	1 373 760,00***	1 373 760,00
Glofitamab	1 070,54	42 821,55**
Lonkastuksymab tezyryny	6 696,00	104 578,13**
Epkorytamab	465,05	89 289,43

*cykl 28-dniowy, w którym chory otrzymuje największą dawkę leku, w przypadku substancji, których RDI nie wynosiło 100% oszacowanie kosztu uwzględnia względną intensywność dawki

**w terapii Pola-BR, GLOF i LON jest to koszt w cyklu 21-dniowym pomnożony przez 28/21; w terapii R-GemOx jest to koszt w cyklu 14-dniowym pomnożony przez 28/14

***koszt za 1 jednostkę rozliczeniową leku – 1 worek (pojedyncze podanie)

6.2. Koszty przepisania i podania leków

Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programu lekowe*. Przyjęto, że w ramach programu lekowego podanie leków podawanych dożylnie (tafasytamab, polatuzumab wedotyny, bendamustyna, rytuksymab w ramach terapii Pola-BR, aksykabtagen cyloleucelu, tisagenlecleucel glofitamab oraz lonkastuksymab tezyryny) rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000003). W wariancie alternatywnym analizy wrażliwości przyjęto natomiast koszt świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000004). Przyjęto, że w ramach programu lekowego podanie leków podawanych podskórnie (epkorytamab) wykonuje się według wyceny świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000004). W wariancie alternatywnym analizy wrażliwości przyjęto natomiast koszt świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000003). Koszty podań i.v. i s.c. rozliczane są z uwzględnieniem wskazywanych świadczeń zarówno w ramach interwencji, wybranych

komparatorów oraz terapii kolejnych linii leczenia, jeżeli dostępne są one w ramach programu lekowego.

Koszt podania leków w ramach katalogu chemioterapii w ramieniu komparatora wyznaczono na podstawie *Zarządzenia chemioterapii*. Przyjęto, że podanie leków podawanych dożylnie (rytuksymab w ramach terapii R-GemOx, gemcytabina oraz oksaliplatyna) w chemioterapii poza programem lekowym rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie* (kod: 5.08.05.0000171). W wariantcie minimalnym (maksymalnym) analizy wrażliwości przyjęto natomiast koszt świadczenia 5.08.05.0000172 *kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii* (5.08.05.0000170 *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*).

Założono, że czas hospitalizacji potrzebny na leczenie wybranym schematem równy jest dawkowaniu substancji, która podawana jest najdłużej (nie dotyczy to podania doustnego). Cały kurs chemioterapii podawanej dożylnie realizowany jest w warunkach szpitalnych w celu monitorowania chorego.

Koszt podania doustnego (lenalidomid) przyjęto jako zerowy przy założeniu, że substancje dostępne w podaniu doustnym będą ordynowane samodzielnie przez chorych w warunkach domowych i nie będzie w związku z ich podaniem naliczany żaden dodatkowy koszt.

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

Tabela 38.
Koszty podania leków uwzględnione w analizie podstawowej

Kategoria	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Źródło
Program lekowy – podanie dożylne leku	5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	827,15	<i>Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ</i>
Program lekowy – podanie podskórne leku	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	183,81	
Chemioterapia (poza PL) – podanie dożylne leku	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557,00	948,34	<i>Zarządzenie chemioterapia, Informator o umowach NFZ</i>
Podanie doustne	n/d	n/d	n/d	0,00	Założenie

6.3. Koszty premedykacji / leczenia wstępnego

Dawkowanie

Zgodnie z *ChPL Minjuvi*® w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację lekami przeciwgorączkowymi (paracetamol), antagonistami receptora histaminowego H1 (difenhydramina), antagonistami receptora histaminowego H2 (famotydyna) oraz glikokortykosteroidami (metyloprednizolon) przed podaniem tafasytamabu. Dawkowanie przy pojedynczej premedykacji oszacowano na podstawie *ChPL Yescarta*®, *ChPL Columvi*®, *ChPL Famogast*® oraz *ChPL Tepkinly*®, ze względu na to, że określono w nich stosowaną dawkę wybranych substancji czynnych: 1 000 mg paracetamolu; 37,5 mg difenhydraminy (średnia z dawki wynoszącej 25 i 50 mg), 40 mg famotydyny¹⁰ oraz 100 mg metyloprednizolonu.

Zgodnie z *ChPL Riximyo*® przed podaniem rytuksymabu należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego (paracetamol) i przeciwhistaminowego (difenhydramina). Zgodnie z publikacją *El Gnaoui 2007* przyjęto dodatkowo stosowanie metyloprednizolonu w ramach premedykacji. Dawkowanie premedykacji przed podaniem rytuksymabu przyjęto analogicznie jak w przypadku premedykacji przed podaniem tafasytamabu, poza dawkowaniem metyloprednizolonu – konserwatywnie przyjęto mniejsze (niż 100 mg) dawkowanie, tj. 1 mg/kg m.c. [*El Gnaoui 2007*].

Zgodnie z *ChPL Polivy*® przed podaniem polatuzumabu wedotyny należy zastosować u pacjenta premedykację lekiem antyhistaminowym (difenhydramina i famotydyna) i przeciwgorączkowym (paracetamol). Dawkowanie premedykacji przed podaniem polatuzumabu wedotyny przyjęto analogicznie jak w przypadku premedykacji przed podaniem tafasytamabu, poza dawkowaniem metyloprednizolonu – konserwatywnie przyjęto mniejsze (niż 100 mg) dawkowanie, tj. 1 mg/kg m.c. [*El Gnaoui 2007*].

W przypadku terapii Axi-cel oraz Tisa-cel naliczano koszty leczenia wstępnego z zastosowaniem chemioterapii limfodeplecyjnej, dla terapii GLOF naliczono koszt leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu, dla terapii LON naliczano koszt premedykacji deksametazonem. Natomiast w przypadku terapii EPCO konserwatywnie nie naliczano kosztu

¹⁰ Ze względu na brak refundacji cymetydyny (zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*) zamiast tej substancji uwzględniono famotydynę, tj. innego antagonistę receptora histaminowego H2

premedykacji. Dawkowanie chemioterapii limfodeplecyjnej, leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu oraz premedykacji deksametazonem przedstawiono w rozdziale 6.1.1.

Koszty premedykacji (za 1 mg)

Paracetamol i difenhydramina nie są refundowane z budżetu płatnika publicznego, zatem w celu oszacowania ich średniego kosztu za 1 mg przeszukano *Bazę leków – Medycyna Praktyczna*. W perspektywie płatnika publicznego nie naliczano dodatkowego kosztu tych substancji czynnych. Najtańsze (za 1 mg) odnalezione prezentacje zawierające paracetamol i difenhydraminę przedstawiono poniżej.

Tabela 39.

Koszty substancji nierefundowanych stosowanych w ramach premedykacji (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za opakowanie - pers. wspólna	Koszt za mg – pers. NFZ	Koszt za mg – pers. wspólna	Źródło
Diphenhydramine	Nodisen; tabletki; 50 mg; 8 tabl.	320	19,00	0,0000	0,0594	<i>Baza leków – Medycyna Praktyczna</i>
Acetaminophen (paracetamol)	Apap; tabletki; 500 mg; 100 tabl.	50 000	48,00	0,0000	0,0010	

Ze względu na to, że metyloprednizolon i famotydyna są refundowane w Polsce, ich średni koszt (za 1 mg) w rozpatrywanych perspektywach oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych NFZ* (dot. liczby zrefundowanych opakowań we wrześniu 2024 r.).

Tabela 40.
Koszty substancji refundowanych stosowanych w ramach premedykacji

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Kod EAN	Koszt za opak. - pers. NFZ	Koszt za opak. - pers. wspólna (cena detaliczna)	Koszt za 1 mg - pers. NFZ	Koszt za 1 mg - pers. wspólna	Liczba zrefundowanych opakowań (09-2024)	Udział zrefundowanych mg	Koszt za 1 mg - pers. NFZ	Koszt za 1 mg - pers. wspólna
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg, 50 szt.	0590999 0683215	32,74	44,12	0,0409	0,0552	223	1,0%	0,0468	0,0772
	Medrol, tabl., 4 mg, 30 szt.	0590999 0683123	5,13	9,74	0,0428	0,0812	6 012	3,9%		
	Meprelon, tabl., 16 mg, 30 szt.	0590999 0835539	26,48	33,31	0,0552	0,0694	50	0,1%		
	Meprelon, tabl., 4 mg, 30 szt.	0590999 0834501	5,13	9,74	0,0428	0,0812	7 409	4,8%		
	Meprelon, tabl., 8 mg, 30 szt.	0590999 0834464	13,25	17,68	0,0552	0,0737	1 461	1,9%		
	Metypred, tabl., 16 mg, 30 szt.	0590999 0316618	26,49	33,32	0,0552	0,0694	11 575	30,1%		
	Metypred, tabl., 4 mg, 30 szt.	0590999 0316519	5,13	9,72	0,0428	0,0810	89 221	58,0%		
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	0590999 0236718	42,78	45,98	0,0856	0,0920	84	0,2%		
Famotidinum	Famogast, tabl. powł., 40 mg, 30 szt.	0590999 0014835	10,22	14,30	0,0085	0,0119	10 734	27,4%	0,0084	0,0111
	Famogast, tabl. powł., 40 mg, 60 szt.	0590999 0014828	20,18	25,94	0,0084	0,0108	14 256	72,6%		

Koszty premedykacji difenhydraminą, paracetamolem, metyloprednizolonem i famotydyną naliczano w każdym cyklu (PLN/cykl), jako sumę iloczynów dawek (mg/infuzję), kosztów jednostkowych substancji czynnych (PLN/mg) oraz liczb infuzji danej terapii w cyklu dla danego schematu leczenia (infuzji/cykl; rozdział 6.1.1.).

Deksametazon jest obecnie finansowany w ramach listy aptecznej i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Wycenę deksametazonu określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (wykorzystano dane podstawy grupy limitowej; kod EAN: 05909991297480; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 41.

Koszt deksametazonu stosowanego w ramach premedykacji u chorych leczonych lonkastuksymabem tezyryny oszacowany na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna / Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg, 20 szt.	46,78	50,52	53,56	64,37	58,68	5,69

Koszty premedykacji deksametazonem naliczano w każdym cyklu (PLN/cykl), jako iloczyn dziennej dawki (8 mg), liczby dni stosowania na cykl (3 dni) oraz kosztu za 1 mg (0,73 PLN – pers. NFZ, 0,80 PLN – pers. wspólna).

Koszty leczenia wstępnego (za 1 mg)

Obinutuzumab, stosowany w leczeniu wstępnym terapii glofitamabem, jest obecnie finansowany w programie lekowym (B.12.FM) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cyklofosfamid i fludarabina, stosowane w leczeniu wstępnym terapii Axi-cel i Tisa-cel, są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Wycenę obinutuzumabu określono w dwóch wariantach: podstawie *Danych NFZ* i *Sprawozdania NFZ* (kwoty refundacji poniesionej na obinutuzumab w okresie od stycznia do czerwca 2024 r. oraz liczby zrefundowanych mg obinutuzumabu w *Programie lekowym B.12.FM* i *Programie lekowym B.79.* w pierwszym półroczu 2024 roku na podstawie, których określono koszt za 1 mg obinutuzumabu) oraz na podstawie *Wykazu leków refundowanych*

(wykorzystano dane podstawy grupy limitowej; kod EAN: 05902768001105; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli). Wycenę cyklofosfamidu i fludarabiny określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (wykorzystano dane podstaw grup limitowych; kod EAN: 07622436113135 oraz 05909991183325; szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 42.

Koszty leków stosowanych w leczeniu wstępnym oszacowane na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Obinutuzumab	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 000 mg, 1 fiol. po 40 ml	9 700,00	10 476,00	11 104,56	11 104,56	11 104,56	0,00
Cyklofosfamid	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	19,08	20,61	21,84	21,84	21,84	0,00
Fludarabina	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg, 20 szt.	1 439,00	1 554,12	1 647,37	1 647,37	1 647,37	0,00

Podsumowanie kosztów leków stosowanych w leczeniu wstępnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Koszty leków stosowanych w leczeniu wstępnym uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt za 1 mg – perspektywa płatnika publicznego/wspólna	
	Dane NFZ, Sprawozdanie NFZ	Wykaz leków refundowanych
Obinutuzumab	6,16	11,10
	Analiza podstawowa (niższy koszt)	Analiza wrażliwości (wyższy koszt)
Cyklofosfamid	n/d	0,044
	n/d	Analiza podstawowa
Fludarabina	n/d	8,24
	n/d	Analiza podstawowa

Koszty leczenia wstępnego naliczono w pierwszym cyklu terapii (PLN/cykl), jako sumę iloczynów dawek (mg/podanie), kosztów jednostkowych substancji czynnych (PLN/mg) oraz liczb podań w ramach leczenia wstępnego (rozdział 6.1.1.).

Koszty podania premedykacji / leczenia wstępnego

Ze względu na fakt, iż paracetamol, difenhydramina, famotydyna i deksametazon występują w postaci do podawania doustnego nie naliczano dodatkowego kosztu podania tych substancji stosowanych w ramach premedykacji. Jako iż 7 z 8 refundowanych prezentacji leków zawierających metyloprednizolon występuje w postaci do podawania doustnego (zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*), w przypadku tej substancji również nie naliczano kosztu podania.

Na podstawie dawkowania leczenia wstępnego w terapii Axi-cel i Tisa-cel (rozdział 6.1.1.) przyjęto, że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej będzie wymagało 3 podań dożylnych, tj. rozliczenia 3 świadczeń *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000003; Tabela 38.) w pierwszym cyklu terapii.

Na podstawie dawkowania leczenia wstępnego w terapii GLOF (rozdział 6.1.1.) przyjęto, że podanie obinutuzumabu będzie wymagało jednego podania dożylnego, tj. rozliczenia świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000003; Tabela 38.) w pierwszym cyklu terapii.

6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zarówno w analizie kosztów-użyteczności, jak i analizie konsekwencji kosztów, naliczano koszty wyłącznie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, traktując zdarzenia 1. lub 2. jako nieróżniące lub zbyt łagodne, by wymagały dodatkowego zużycia zasobów opieki medycznej. Ponadto, w analizie uwzględniono wyłącznie te zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych stosujących którąkolwiek z rozpatrywanych technologii medycznych.

Częstość zdarzeń niepożądanych – CUA

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania terapii Tafa-Len, Pola-BR lub R-GemOx. Wynikają one z częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia w badaniach klinicznych dot. bezpieczeństwa tych terapii (badanie *L-MIND*, *Sehn 2020*, *NICE TA306*).

Tabela 44.
Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie podstawowej CUA (PLN)

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Anemia		28,2%	33,0%
Gorączka neutropeniczna		10,3%	0,0%
Hipokaliemia		0,0%	0,0%
Leukopenia		0,0%	0,0%
Neutropenia		46,2%	73,0%
Zapalenie płuc		0,0%	0,0%
Trombocytopenia		41,0%	23,0%
Limfopenia		12,8%	0,0%
Źródło		Sehn 2020	NICE TA306

Częstość zdarzeń niepożądanych – CMA

W analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniano kosztów zdarzeń niepożądanych ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa terapii Tafa-Len, Axi-cel, Tisa-cel, GLOF oraz LON.

Częstość zdarzeń niepożądanych – CCA

Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych w analizie konsekwencji kosztów dla terapii Tafa-Len przyjęto na podstawie danych z przedłużonego badania *L-MIND* [Duell 2024].

Tabela 45.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przedłużonym badaniu *L-MIND* (Duell 2024) w terapii Tafa-Len (PLN)

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Liczba chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane (N=81)	Odsetek występowania
Anemia	6	7,4%
Gorączka neutropeniczna	10	12,3%
Hipokaliemia	5	6,2%
Leukopenia	8	9,9%
Neutropenia	39	48,1%
Zapalenie płuc	8	9,9%

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Liczba chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane (N=81)	Odsetek występowania
Trombocytopenia	13	16,0%

Konserwatywnie założono brak występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia w ramieniu komparatora (EPCO).

Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. oszacowano biorąc pod uwagę wycenę świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (kod: 5.30.00.0000012) na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Informatora o umowach NFZ*, na podstawie którego oszacowano średnią wycenę punktu uwzględnionego świadczenia. W tabeli poniżej zestawiono przyjęte koszty dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 46.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Świadczenie, w ramach którego przyjęto rozliczenie danego zdarzenia niepożądanego	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Anemia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55
Gorączka neutropeniczna	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55
Hipokaliemia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55
Leukopenia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55
Neutropenia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55
Zapalenie płuc	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55
Trombocytopenia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55
Limfopenia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,71	128,55

Ze względu na modelowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tabela 44. i Tabela 45.) jako wartości skumulowanych dla całego okresu terapii, koszty zdarzeń niepożądanych naliczono w pierwszym cyklu modelu, jako sumę iloczynów kosztów jednostkowych ich leczenia i prawdopodobieństw ich wystąpienia. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6.8.

6.5. Koszty monitorowania

6.5.1. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

W przypadku interwencji i komparatorów, które są dostępne w ramach *Programu lekowego B.12.FM*, należy uwzględnić koszt kwalifikacji do leczenia rozliczanego według świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* (kod: 5.08.07.0000023) na podstawie [Zarządzenie programy lekowej]. Koszty kwalifikacji do programu lekowego są zerowe w przypadku terapii R-GemOx. Z kolei w przypadku porównania wnioskowanej technologii z komparatorami uwzględnionymi w analizie minimalizacji kosztów (Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON) i konsekwencji kosztów (EPCO) koszty kwalifikacji do programu lekowego są nieróżniące.

Tabela 47.

Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności przyjęty w analizie podstawowej (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Źródło
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	338	574,41	Zarządzenie programy lekowej, Informator o umowach NFZ

6.5.2. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Analiza podstawowa

Koszty monitorowania naliczane są w cyklu, w którym chory znajduje się w stanie PFS (nieprzedłużony), tj. w przypadku wszystkich chorych znajdujących się w stanie PFS w pierwszych 2. latach od rozpoczęcia terapii oraz [REDACTED]¹¹ chorych znajdujących się w stanie PFS po pierwszych 2. latach od rozpoczęcia terapii.

W analizie podstawowej w przypadku chorych leczonych terapiami, które są dostępne w ramach *Programu lekowego B.12.FM*, uwzględniono ryczałt diagnostyki w programie lekowym zgodnie z poniższą tabelą. W przypadku chorych leczonych terapią R-GemOx koszt monitorowania przyjęto na podstawie katalogu świadczeń wspomagających w chemioterapii.

¹¹ [REDACTED]

Tabela 48.
Koszty roczne monitorowania chorych (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia (PLN)	Terapia	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 1 rok leczenia	5.08.08.0000102	2 728,50	4 731,40	Tafa-Len, Pola-BR, GLOF, EPCO, LON	Zarządzenie programy lekowej, Informator o umowach NFZ
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, mosunetuzumab, tafasytamab, ibrutynib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 2 i kolejny rok terapii	5.08.08.0000116	1 112,64	1 929,39	Tafa-Len, GLOF, EPCO, LON	
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem albo breksukabtagenem autoleucelu – monitorowanie terapii	5.08.08.0000174	4 780,00	8 288,84	Axi-cel, Tisa-cel	
okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,40	459,48	R-GemOx	Zarządzenie chemioterapii, Informator o umowach NFZ

Koszt monitorowania w cyklu dla danej terapii oszacowano jako koszt odpowiedniego świadczenia, zgodnie z powyższą tabelą, podzielony przez liczbę cykli w roku. W przypadku terapii R-GemOx naliczano natomiast świadczenie *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* co 2 miesiące (6/rok) w pierwszych 2. latach od rozpoczęcia terapii oraz co 3 miesiące (4/rok) po 2. latach od rozpoczęcia terapii, zgodnie z uwagami do powyższego świadczenia stanowiącymi, iż świadczenie może być rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [*Zarządzenie chemioterapii*]. Dodatkowo, świadczenie *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* naliczano jednorazowo przy rozpoczęciu leczenia terapią R-GemOx, ze względu na przypisany zerowy koszt kwalifikacji do programu lekowego w przypadku tej terapii (rozdział 6.5.).

W analizie podstawowej przyjęto, że monitorowanie terapii Axi-cel i Tisa-cel obejmuje rok od rozpoczęcia leczenia, a koszty monitorowania rozkładają się równomiernie. Ze względu na to, że chory leczony terapią Axi-cel lub Tisa-cel wymaga szczególnego monitorowania po

pierwszych 10 dniach po infuzji, a chorzy powinni pozostać w bliskiej odległości wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji, w analizie wrażliwości przyjęto, że pierwsze 4. tygodnie po infuzji wyczerpują całkowity koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie terapii.

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym wycenę kosztu monitorowania chorych leczonych Tafa-Len, Pola-BR i R-GemOx oszacowano na podstawie częstości oraz rodzaju wykonywanych świadczeń zgodnie z opisem *Programu lekowego B.12.FM.*, badaniami monitorującymi stosowanymi w badaniu *L-MIND* (██████████ dla terapii Tafa-Len) oraz badaniami monitorującymi opisanymi w raporcie *NICE TA306* (dla terapii Pola-BR) i *NICE TA567* (dla terapii R-GemOx).

Koszty jednostkowe w tym wariantcie oszacowano w oparciu o świadczenia znajdujące się w *Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, *Zarządzeniu chemioterapia* oraz w oparciu o *Cenniki szpitali prywatnych*.

Szczegóły dotyczące częstości oraz rodzaju i kosztów naliczanych świadczeń dotyczących tego wariantu analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

6.6. Koszty stanów zdrowia

6.6.1. Koszt leczenia paliatywnego

Koszty leczenia paliatywnego naliczano w modelu (CUA i CCA) jednorazowo w przypadku przejścia chorego do stanu ZGON. Przyjęto, że w ostatnim miesiącu życia chory przebywa w hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (założono równomierne udziały). Oszacowanie kosztu leczenia paliatywnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Koszt leczenia paliatywnego przyjęty w CUA i CCA (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Koszt produktu (PLN/dobę)	Udział	Koszt leczenia pal. (PLN/miesiąc)	Źródło
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.08.08.0000102	7,19	766,85	50%	13 390,78	<i>Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ</i>
Osobodzień w hospicjum domowym	5.08.08.0000116	1,08	113,04	50%		

6.6.2. Pozostałe koszty stanów zdrowia

W ramach pozostałych kosztów stanów zdrowia uwzględniono koszty wizyt lekarskich, pielęgniarskich i specjalistycznych oraz koszty opieki, w tym koszty leczenia paliatywnego (rozdział 6.6.1.). Koszty stanów zdrowia wynikają z przebywania chorego w danym stanie zdrowia lub z przechodzenia chorego między stanami zdrowia, tj. wynikają z progresji lub zgonu chorego.

Koszty stanów zdrowia (inne niż koszt leczenia paliatywnego) uwzględniono wyłącznie w analizie kosztów-użyteczności, tj. dla terapii Tafa-Len, Pola-BR oraz R-GemOx.

Zużycie zasobów

Częstość oraz rodzaj wykonywanych świadczeń przyjęto zgodnie z wykorzystaniem zasobów opieki medycznej przez chorych w badaniu *L-MIND* () dla terapii Tafa-Len) oraz badaniami monitorującymi opisanymi w raporcie *NICE TA306* (dla terapii Pola-BR) i *NICE TA567* (dla terapii R-GemOx). Poziom wykorzystania zasobów opieki medycznej zależy od stanu, w jakim znajduje się chory, w związku z czym w poniższych tabelach podsumowano wykorzystanie zasobów opieki medycznej (na cykl) w stanie PFS (nieprzedłużony; na aktywnym leczeniu), PFS (nieprzedłużony; po dyskontynuacji), PFS (przedłużony) oraz PROG.

Tabela 50.

Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie nieprzedłużonego PFS na aktywnym leczeniu

Zasoby opieki medycznej	Częstość wykorzystania zasobów opieki medycznej w stanie PFS (nieprzedłużony; na aktywnym leczeniu; na cykl)		
	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Wizyta konsultacyjna		n/d	0,40
Pobyt w ośrodku opieki dziennej (dni)		1,12	n/d
Wizyta pielęgniarki środowiskowej		1,50	n/d
Wizyta u lekarza medycyny ogólnej		2,01	n/d
Wizyta u hematologa		1,02	n/d
Pobyt w hospicjum domowym (dni)		4,67	n/d
Pobyt w hospicjum stacjonarnym (dni)		0,05	n/d
Hospitalizacja (dni)		0,25	n/d
Wizyta u pielęgniarki		4,00	n/d
Wizyta u onkologa		1,72	n/d
Wizyta u radiologa		1,67	n/d
Opieka domowa (dni)		2,99	n/d
Wizyta u specjalistycznej pielęgniarki		0,67	n/d
Źródło		NICE TA306	NICE TA567

Tabela 51.

Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie nieprzedłużonego PFS po dyskontynuacji

Zasoby opieki medycznej	Częstość wykorzystania zasobów opieki medycznej w stanie PFS (nieprzedłużony; po dyskontynuacji; na cykl)		
	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Wizyta konsultacyjna		n/d	0,40
Pobyt w ośrodku opieki dziennej (dni)		0,28	n/d
Wizyta pielęgniarki środowiskowej		0,38	n/d
Wizyta u lekarza medycyny ogólnej		0,51	n/d
Wizyta u hematologa		0,43	n/d
Pobyt w hospicjum domowym (dni)		1,70	n/d
Hospitalizacja (dni)		0,25	n/d
Wizyta u pielęgniarki		1,37	n/d
Wizyta u onkologa		0,47	n/d
Wizyta u radiologa		0,33	n/d
Opieka domowa (dni)		0,75	n/d
Wizyta u specjalistycznej pielęgniarki		0,17	n/d

Zasoby opieki medycznej	Częstość wykorzystania zasobów opieki medycznej w stanie PFS (nieprzedłużony; po dyskontynuacji; na cykl)		
	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Źródło		NICE TA306	NICE TA567

Tabela 52.

Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie przedłużonego PFS

Zasoby opieki medycznej	Częstość wykorzystania zasobów opieki medycznej w stanie przedłużonego PFS (na cykl)				
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5+
Wizyta konsultacyjna	0,33	0,17	0,17	0,08	0,08
Źródło	Tilly 2015*				

*wykorzystano wskazania zawarte w wytycznych dla DLBCL ze względu na to, że nie odnaleziono danych dotyczących przedłużonego PFS u chorych z R/R DLBCL

Tabela 53.

Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie po progresji

Zasoby opieki medycznej	Częstość wykorzystania zasobów opieki medycznej w stanie PROG (na cykl)		
	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Pobyt w ośrodku opieki dziennej (dni)	1,87	1,87	1,87
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	4,00	4,00	4,00
Wizyta u lekarza medycyny ogólnej	3,30	3,30	3,30
Wizyta u hematologa	1,20	1,20	1,20
Pobyt w hospicjum domowym (dni)	9,33	9,33	9,33
Pobyt w hospicjum stacjonarnym (dni)	0,93	0,93	0,93
Hospitalizacja (dni)	0,21	0,21	0,21
Wizyta u pielęgniarki	0,16	0,16	0,16
Wizyta u onkologa	0,35	0,35	0,35
Wizyta u radiologa	0,00	0,00	0,00
Wizyta u specjalistycznej pielęgniarki	2,50	2,50	2,50
Źródło	Przyjęto jako równe wykorzystaniu zasobów przez chorych, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu terapii Pola-BR	NICE TA306	Przyjęto jako równe wykorzystaniu zasobów przez chorych, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu terapii Pola-BR

Ponadto, w cyklu przejścia chorego do stanu ZGON naliczono jednorazowo koszt leczenia paliatywnego (rozdział 6.6.), a w cyklu przejścia chorego do stanu PROG naliczono jednorazowo koszt 1,3 wizyt w poradni paliatywnej. Wartość tą oszacowano w oparciu o raport

NICE TA306, zgodnie z którym częstość korzystania z zespołu opieki paliatywnej przez chorych uzyskujących progresję choroby wynosi 17,3 rocznie (1,3 na cykl).

Koszty jednostkowe świadczeń

Koszty jednostkowe wizyt lekarskich (wizyta konsultacyjna, wizyta u lekarza medycyny ogólnej, wizyta u hematologa, wizyta u onkologa, wizyta u radiologa) oszacowano w oparciu o świadczenie *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (kod: 5.30.00.0000011), natomiast wizytom u pielęgniarki i pielęgniarki specjalistycznej przypisano świadczenie *PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1* (kod: 5.34.00.0000011) [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*]. W przypadku wizyt pielęgniarki środowiskowej (wizyty domowe) naliczano świadczenie *W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy* (kod: 5.30.00.0000031). Wycenę wizyt lekarskich i pielęgniarskich przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Wycena wizyt lekarskich i pielęgniarskich w ramach kosztów stanów zdrowia (CUA) – PLN

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Źródło
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44	75,42	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1	5.34.00.0000011	17	29,14	
W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	5.30.00.0000031	82	140,55	

Koszt za dobę hospitalizacji oszacowano w oparciu o hospitalizacje rozliczane w 2023 roku dla kodu ICD-10: C83¹² [*Statystyki NFZ*]. Do oszacowania średniego kosztu za dobę hospitalizacji (2 456,40 PLN) wykorzystano wyceny punktowe wybranych hospitalizacji (z pominięciem hospitalizacji rozliczanych chorym <18 r.ż. oraz hospitalizacji związanych z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych¹³), średni koszt punktu wybranych hospitalizacji oraz medianę czasu pobytu wybranych hospitalizacji. W przypadku gdy mediana czasu pobytu wynosi 0 dni, do obliczenia średniego kosztu za dobę hospitalizacji wykorzystano wartość 1 dnia pobytu dla tej hospitalizacji.

¹² Przyjęto kod nadrzędny C83, ponieważ *Statystyki NFZ* nie zawierają żadnych hospitalizacji dla kodu ICD-10: C83.3

¹³ Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych chorych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

Tabela 55.
Wycena jednostkowa wybranych hospitalizacji (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło
P26 LECZENIE NOWOTWORÓW Z PW > 7 DNI	5.51.01.0014026	5 851	9 784,69	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ</i>
P28 GUZY LITE NARZĄDÓW, TKANEK I INNYCH UKŁADÓW	5.51.01.0014028	3 360	5 579,64	
S01 INTENSYWNE LECZENIE OSTRYCH BIAŁACZEK > 17 R.Ż	5.51.01.0016001	36 153	57 934,75	
S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI	5.51.01.0016002	18 399	29 357,30	
S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA	5.51.01.0016003	3 825	6 186,47	
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI	5.51.01.0016004	1 195	1 932,57	

Tabela 56.
Wycena średniego kosztu doby hospitalizacji w ramach kosztów stanów zdrowia (CUA) – PLN

Hospitalizacja	Liczba hospitalizacji (2023 rok) dla kodu C83	Udział hospitalizacji (2023 rok) dla kodu C83	Mediana czasu pobytu (dni) (2023 rok)	Koszt hospitalizacji (PLN) (Tabela 55.)	Koszt hospitalizacji (PLN/dobę)
P26 LECZENIE NOWOTWORÓW Z PW > 7 DNI	1	0,1%	14	9 784,69	698,91
P28 GUZY LITE NARZĄDÓW, TKANEK I INNYCH UKŁADÓW	219	22,3%	0	5 579,64	5 579,64
S01 INTENSYWNE LECZENIE OSTRYCH BIAŁACZEK > 17 R.Ż	26	1,3%	20	57 934,75	2 896,74
S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI	187	19,1%	17	29 357,30	1 726,90
S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA	370	37,8%	5	6 186,47	1 237,29
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI	381	19,4%	0	1 932,57	1 932,57
Łącznie	1 959	100,0%	5,4	10 336,05	2 456,40

Koszt za dobę na oddziale intensywnej terapii oszacowano w oparciu o świadczenia *Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28* (różne kody w zależności od liczby

punktów – od 19 do 77) oraz *Leczenie w OAiT dla dzieci/ OAiT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci* (różne kody w zależności od liczby punktów – od 19 do 77) [*Zarządzenie leczenie szpitalne*]. Średni koszt tych świadczeń (średnia arytmetyczna dla różnych wartości punktów) wynosi kolejno 5 528,55 PLN oraz 6 191,94 PLN. W analizie podstawowej przyjęto, że połowa chorych będzie leczona na I i połowa na II poziomie, zatem średni koszt za dobę na oddziale intensywnej terapii wynosi 5 860,24 PLN.

Średni koszt za dobę pobytu w ośrodku opieki dziennej, za dobę opieki domowej oraz za dobę pobytu w hospicjum stacjonarnym oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* (kod: 5.15.00.0000146), średni koszt za dobę pobytu w hospicjum domowym oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *Osobodzień w hospicjum domowym* (kod: 5.15.00.0000149), a średni koszt za wizytę w poradni paliatywnej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej (nie mniej niż 20 min)* (kod: 5.15.00.0000239) [*Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna*].

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów jednostkowych wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

Tabela 57.

Podsumowanie jednostkowych kosztów wykorzystania opieki zdrowotnej (CUA) – PLN

Zasoby opieki zdrowotnej	Koszt jednostkowy (PLN)	Źródło
Wizyta konsultacyjna	75,42	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Wizyta u lekarza medycyny ogólnej	75,42	
Wizyta u hematologa	75,42	
Wizyta u onkologa	75,42	
Wizyta u radiologa	75,42	
Wizyta u pielęgniarki	29,14	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Wizyta u specjalistycznej pielęgniarki	29,14	
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	140,55	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Hospitalizacja (doba)	2 456,40	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, założenie, Informator o umowach NFZ
Pobyt na oddziale intensywnej terapii (doba)	5 860,24	Zarządzenie leczenie szpitalne, założenie, Informator o umowach NFZ
Pobyt w ośrodku opieki dziennej (doba)	766,85	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ

Zasoby opieki zdrowotnej	Koszt jednostkowy (PLN)	Źródło
Opieka domowa (doba)	766,85	
Pobyt w hospicjum stacjonarnym (doba)	766,85	
Pobyt w hospicjum domowym (doba)	113,04	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ
Wizyta w poradni paliatywnej	160,04	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ

Podsumowanie kosztów stanów zdrowia

Na podstawie częstości wykorzystania zasobów opieki medycznej w wybranych stanach zdrowia oraz jednostkowych kosztów wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej oszacowano koszty wykorzystania opieki medycznej w wybranych stanach zdrowia, które podsumowano w rozdziale 6.8.

6.7. Koszty kolejnych linii leczenia systemowego

Udziały kolejnych linii leczenia (CUA)

Nie wszyscy chorzy stosujący 2. linię leczenia zastosują terapie w ramach kolejnych linii leczenia.

Szczegółowe oszacowania dotyczące rozkładu kolejnych linii leczenia w zależności od terapii wyjściowej przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym nieodłączny element niniejszego opracowania.

Tabela 58.



Średni koszt kolejnej linii leczenia

Do oszacowania kosztu kolejnych linii leczenia przyjęto, że długość terapii rytuksymabem w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną; polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem oraz glofitamabem jest analogiczna jak w przypadku terapii wyjściowej (przed kolejną linią leczenia), tj. kolejno 8 cykli leczenia 15-dniowych (R-GemOx); 6 cykli leczenia 21-dniowych (Pola-BR) oraz 12 cykli leczenia 21-dniowych (GLOF) (rozdział 6.1.1.). Długość terapii epkorytamabem/lonkastuksymabem tezyryny oszacowano jako 26 cykli 4-tygodniowych, w oparciu o średni modelowany czas leczenia epkorytamabem/lonkastuksymabem tezyryny uzyskany w analizie konsekwencji kosztów (rozdział 5.4.3.)/analizie minimalizacji kosztów (rozdział 5.4.2.). W przypadku terapii aksykabtagenem cyloleucelu i tisagenlecleucelem przyjęto wyłącznie koszt 1. cyklu terapii Axi-cel i Tisa-cel.

Natomiast w przypadku radioterapii paliatywnej u 50% chorych (założenie) naliczano koszt świadczenia *Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją* (kod: 5.07.01.0000059) a u pozostałej części chorych naliczano koszt świadczenia *Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana* (kod: 5.07.01.0000060). Powyższe świadczenia obejmują cały cykl leczenia [Zarządzenie leczenie szpitalne], natomiast dodatkowo założono, że cykl radioterapii paliatywnej składa się z 10 zabiegów, wykonywanych w różnych dniach, w związku z czym do

kosztu radioterapii paliatywnej doliczono 10-krotnie świadczenie *Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii* (kod: 5.07.01.0000048).

Tabela 59.
Oszacowanie kosztu radioterapii (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia (PLN)	Łączny koszt radioterapii (PLN)	Źródło
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	5.07.01.0000059	2 812	4 124,13	7 041,97	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	5.07.01.0000060	3 551	5 207,97		
Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii	5.07.01.0000048	162*	237,59*		

*za osobodzień

W ramach kosztów każdej z terapii kolejnej linii leczenia (poza radioterapią paliatywną) uwzględniono wyłącznie koszty leków, koszty podania leków oraz koszty premedykacji / leczenia wstępnego, ze względu na to, że dodatkowe koszty stanów zdrowia zostały naliczone m.in. w ramach kosztów stanów zdrowia po progresji (Tabela 53.).

Tabela 60.
Oszacowanie średnich kosztów kolejnych linii leczenia (PLN)

Terapia kolejnej linii leczenia	Koszt w perspektywie NFZ, w zależności od terapii wyjściowej*			Koszt w perspektywie wspólnej, w zależności od terapii wyjściowej*		
	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
R-GemOx	38 660,35	38 660,35	n/d	38 704,78	38 704,78	n/d
Pola-BR	236 994,29	n/d	236 994,29	237 127,61	n/d	237 127,61
Axi-cel	1 304 681,94	1 304 681,94	1 304 681,94	1 304 681,94	1 304 681,94	1 304 681,94
Tisa-cel	1 379 842,60	1 379 842,60	1 379 842,60	1 379 842,60	1 379 842,60	1 379 842,60
EPCO	878 554,65	878 554,65	878 554,65	878 554,65	878 554,65	878 554,65
GLOF	384 395,57	384 395,57	384 395,57	384 395,57	384 395,57	384 395,57
LON	1 480 587,87	1 480 587,87	1 480 587,87	1 480 647,61	1 480 647,61	1 480 647,61
Radioterapia paliatywna	7 041,97	n/d	n/d	7 041,97	n/d	n/d
Średni koszt kolejnej linii leczenia	395 929,36	426 947,24	418 056,09	395 940,83	426 952,43	418 066,92

*uwzględniono taki sam koszt danej terapii stosowanej w ramach kolejnych linii leczenia dla wszystkich chorych (niezależnie od uprzednio stosowanej terapii)

Koszty kolejnych linii leczenia oszacowano jako sumę iloczynów udziałów wybranych terapii oraz ich kosztów jednostkowych. W analizie wrażliwości założono zerowe koszty kolejnych linii leczenia.

6.8. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach.

Tabela 61.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS – CUA (PLN)

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Perspektywa płatnika publicznego			
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych			
Różniący koszt podania leków			
Różniący koszt premedykacji			
Różniący koszt monitorowania leczenia			
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Różniący koszt stanów zdrowia			
Różniący koszt kolejnych linii leczenia			
Całkowity koszt różniący			
Perspektywa wspólna			
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych			
Różniący koszt podania leków			
Różniący koszt premedykacji			
Różniący koszt monitorowania leczenia			
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Różniący koszt stanów zdrowia			
Różniący koszt kolejnych linii leczenia			
Całkowity koszt różniący			

Tabela 62.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS – CUA (PLN)

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Perspektywa płatnika publicznego			
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych			
Różniący koszt podania leków			
Różniący koszt premedykacji			

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Różniący koszt monitorowania leczenia			
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Różniący koszt stanów zdrowia			
Różniący koszt kolejnych linii leczenia			
Całkowity koszt różniący			
Perspektywa wspólna			
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych			
Różniący koszt podania leków			
Różniący koszt premedykacji			
Różniący koszt monitorowania leczenia			
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Różniący koszt stanów zdrowia			
Różniący koszt kolejnych linii leczenia			
Całkowity koszt różniący			

Tabela 63.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS – CMA (PLN)

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	Axi-cel	Tisa-cel	GLOF	LON
Perspektywa płatnika publicznego					
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych					
Różniący koszt podania leków					
Różniący koszt premedykacji / leczenia wstępnego					
Różniący koszt monitorowania leczenia					
Całkowity koszt różniący					
Perspektywa wspólna					
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych					
Różniący koszt podania leków					
Różniący koszt premedykacji / leczenia wstępnego					
Różniący koszt monitorowania leczenia					
Całkowity koszt różniący					

Tabela 64.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS – CMA (PLN)

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	Axi-cel	Tisa-cel	GLOF	LON
Perspektywa płatnika publicznego					
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych					
Różniący koszt podania leków					
Różniący koszt premedykacji / leczenia wstępnego					
Różniący koszt monitorowania leczenia					
Całkowity koszt różniący					
Perspektywa wspólna					
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych					
Różniący koszt podania leków					
Różniący koszt premedykacji / leczenia wstępnego					
Różniący koszt monitorowania leczenia					
Całkowity koszt różniący					

Tabela 65.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS – CCA (PLN)

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	EPCO
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych		
Różniący koszt podania leków		
Różniący koszt premedykacji		
Różniący koszt monitorowania leczenia		
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Różniący koszt opieki paliatywnej		
Całkowity koszt różniący		
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych		
Różniący koszt podania leków		
Różniący koszt premedykacji		
Różniący koszt monitorowania leczenia		
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	EPCO
Różniący koszt opieki paliatywnej		
Całkowity koszt różniący		

Tabela 66.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS – CCA (PLN)

Kategoria kosztowa	Tafa-Len	EPCO
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych		
Różniący koszt podania leków		
Różniący koszt premedykacji		
Różniący koszt monitorowania leczenia		
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Różniący koszt opieki paliatywnej		
Całkowity koszt różniący		
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych		
Różniący koszt podania leków		
Różniący koszt premedykacji		
Różniący koszt monitorowania leczenia		
Różniący koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Różniący koszt opieki paliatywnej		
Całkowity koszt różniący		

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Parametry podstawowe modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości są regulowane przez Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
		max	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
		alter	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
Horyzont czasowy CUA (lata)	31	min	10	Horyzont czasowy w analizie podstawowej został określony jako 31-letni - dożywotni (do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat), arbitralnie testowano mniejsze wartości horyzontu czasowego	Założenie
		alter	20		
Horyzont czasowy CMA (lata)	2	alter	1	W analizie podstawowej uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, zgodny z okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej. W wariantcie alternatywnym analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono roczny horyzont czasowy. Nie testowano horyzontu czasowego dłuższego niż 2 lata, gdyż komparatory uwzględnione w analizie wykonanej techniką analityczną CMA takie jak Axi-cel, Tisa-cel i GLOF są terapiami, których stosowanie jest ograniczone czasowo	Założenie

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Horyzont czasowy CCA (lata)	2	min	1	W analizie podstawowej uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, zgodny z okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej. W wariancie minimalnym analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono roczny horyzont czasowy. W wariancie maksymalnym analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono 5-letni horyzont czasowy	Założenie
		max	5		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	217 641	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Liczba dni w tygodniu	7	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w roku - CUA	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba tygodni w roku - CMA i CCA	52,00	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (liczba tygodni)	4	n/d	n/d	n/d	Założenie
Wiek początkowy (lata)	69,30	min	59,77	W wariancie podstawowym uwzględniono średni wiek początkowy chorych z badania L-MIND. W wariancie minimalnym (maksymalnym) analizy wrażliwości uwzględniono minimalny (maksymalny) początkowy wiek chorych, oszacowany jako 1 odchylenie standardowe mniej (więcej) niż średni początkowy wiek chorych w badaniu L-MIND	Badanie L-MIND
		max	78,83		
Odsetek płci męskiej	54,3%	n/d	n/d	44 spośród 81 leczonych w badaniu L-MIND było płci męskiej	Badanie L-MIND
Masa ciała - średnia (kg)	78,09	min	59,83	W wariancie podstawowym uwzględniono średnią masę ciała chorych z badania L-MIND. W wariancie minimalnym (maksymalnym) analizy wrażliwości uwzględniono minimalną (maksymalną) masę ciała chorych, oszacowaną jako 1 odchylenie standardowe mniej (więcej) niż średnia masa ciała chorych w badaniu L-MIND	Badanie L-MIND
		max	96,36		

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Masa ciała - odchylenie standardowe (kg)	18,27	n/d	n/d	n/d	Badanie L-MIND
Wzrost (cm)	167,6	min	157,96	W wariancie podstawowym uwzględniono średni wzrost chorych z badania L-MIND.	Badanie L-MIND
		max	177,16	W wariancie minimalnym (maksymalnym) analizy wrażliwości uwzględniono minimalny (maksymalny) wzrost chorych, oszacowany jako 1 odchylenie standardowe mniej (więcej) niż średni wzrost chorych w badaniu L-MIND	Badanie L-MIND
BSA - średnia (m ²)	1,91	n/d	n/d	Obliczono w oparciu o wzór Mostellera na podstawie średniej masy ciała i średniego wzrostu w badaniu L-MIND	Badanie L-MIND
BSA - odchylenie standardowe (m ²)	0,38	n/d	n/d	Założono, że odchylenie standardowe rozkładu BSA wynosi 20% oszacowanej wartości średniej	Badanie L-MIND, założenie
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Źródło efektywności klinicznej dla terapii Tafa-Len (CCA i CMA)	Badanie L-MIND (Duell 2024)	n/d	n/d	n/d	Badanie L-MIND (Duell 2024)
Źródło efektywności klinicznej dla terapii Axi-cel, Tisa-cel GLOF i LON (CMA)	Badanie L-MIND (Duell 2024)	n/d	n/d	Przyjęto zgodnie z metodyką CMA	Badanie L-MIND (Duell 2024), założenie
Źródło efektywności klinicznej dla terapii EPCO (CCA)	Badanie EPCORE NHL-1 (suplement do publikacji Thieblemont 2024)	n/d	n/d	n/d	Badanie EPCORE NHL-1 (suplement do publikacji Thieblemont 2024)

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Odsetek chorych przechodzących na terapię podtrzymującą po zakończeniu okresu indukcji Tafa-Len	100,0%	n/d	n/d	n/d	Założenie
Odsetek chorych przechodzących na terapię podtrzymującą po zakończeniu okresu indukcji R-GemOx	77,8%	n/d	n/d	Spośród 36 chorych, którzy zakończyli indukcję w badaniu opisanym w publikacji Mounier 2013, 28 kontynuowało leczenie podtrzymujące	Mounier 2013

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Źródło śmiertelności populacji generalnej	Tablice trwania życia 2023	n/d	n/d	Śmiertelność dot. populacji generalnej w danym wieku wazono rozkładem płci chorych	Tablice trwania życia 2023
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w terapii EPCO (CCA)	brak	n/d	n/d	Konserwatywnie założono brak występowania zdarzeń niepożądanych w ramach terapii epkorytamabem	Założenie
Jakość życia chorych w stanie PFS	0,720	alter	0,770	W analizie podstawowej uwzględniono jakość życia chorych w stanie PFS na podstawie danych z raportu NICE TA883, w którym analizowaną interwencją był schemat leczenia Tafa-Len. W wariantcie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie jakości życia chorych w stanie PFS z raportu NICE TA649, w którym analizowaną interwencją był schemat leczenia Pola-BR.	NICE TA883, NICE TA649 NICE TA567
		max	0,830	W wariantcie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie jakości życia chorych w stanie PFS z raportu NICE TA567, w którym analizowaną interwencją był Tisa-cel	
Jakość życia chorych w stanie PFS (choroba wyleczona) równa jakości życia chorych z populacji generalnej	Nie	alter	Tak	W analizie podstawowej przyjęto, że jakość życia chorych wyleczonych jest taka sama jak jakość życia pozostałych chorych ze stanu PFS. W analizie wrażliwości założono, że chorzy wyleczeni uzyskują taką samą jakość życia jak populacja generalna Polski w wieku ≥65 lat (0,823)	NICE TA883, Golicki 2021, założenie

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Jakość życia chorych w stanie PROG	0,650	alter	0,676	W analizie podstawowej uwzględniono jakość życia chorych w stanie PROG na podstawie danych z raportu <i>NICE TA883</i> , w którym analizowaną interwencją był schemat leczenia Tafa-Len. W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie jakości życia chorych w stanie PROG z raportu <i>NICE TA649</i> , w którym analizowaną interwencją był schemat leczenia Pola-BR. W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie jakości życia chorych w stanie PROG z raportu <i>NICE TA567</i> , w którym analizowaną interwencją był Tisa-cel	<i>NICE TA883, NICE TA649, NICE TA567</i>
Jakość życia chorych w stanie ZGON	0,000	n/d	n/d	n/d	Założenie
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	n/d	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	6%	n/d	n/d	n/d	Ustawa o refundacji

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt substancji innych niż tafasytamab	Najniższa możliwa wycena	alter	Najwyższa możliwa wycena	W analizie podstawowej dla każdej z uwzględnionych substancji przyjęto najniższą możliwą wycenę z uzyskanych wartości PLN/mg (PLN/jednostkę), natomiast w analizie wrażliwości przyjęto najwyższą możliwą wycenę z uzyskanych wartości	Dane NFZ, Wykaz leków refundowanych, Sprawozdanie NFZ, Dane przetargowe, Baza leków - Medycyna Praktyczna
Dawkowanie tafasytamabu (mg/kg m.c./infuzję)	12,0	n/d	n/d	n/d	ChPL Minjuvi®
Dawkowanie lenalidomidu (mg/dobę)	25,0	n/d	n/d	n/d	ChPL Lenalidomide Krka®
Dawkowanie polatuzumabu wedotyny (mg/kg m.c./infuzję)	1,80	n/d	n/d	n/d	ChPL Polivy®
Dawkowanie bendamustyny (mg/m²/infuzję)	90,0	n/d	n/d	n/d	
Dawkowanie rytuksymabu (mg/m²/infuzję)	375,0	n/d	n/d	n/d	ChPL Riximyo®

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Dawkowanie gemcytabiny (mg/m ² /infuzję)	1 000,0	n/d	n/d	n/d	
Dawkowanie oksaliplatyny (mg/m ² /infuzję)	100,0	n/d	n/d	n/d	
Dawkowanie aksykabtagenu cytoleucelu (jednostek/infuzję)	1	n/d	n/d	n/d	ChPL Yescarta®
Dawkowanie tisagenlecleucelu (jednostek/infuzję)	1	n/d	n/d	n/d	ChPL Kymriah®
Dawka docelowa glofitamabu (mg/infuzję)	30,0	n/d	n/d	Zgodnie z ChPL przyjęto, że dawka docelowa zostanie osiągnięta w 4. tygodniu terapii GLOF. W 2. i 3. tygodniu chory otrzymuje kolejno 2,5 i 10 mg glofitamabu na infuzję	ChPL Columvi®
Dawka docelowa lonkastuksymabu tezyryny (mg/kg m.c./infuzję)	0,075	n/d	n/d	Zgodnie z ChPL przyjęto, że dawka docelowa zostanie osiągnięta w 3. cyklu terapii LON. W 1. i 2. cyklu chory otrzymuje 0,15 mg/kg m.c. lonkastuksymabu tezyryny na infuzję (długość cyklu leczenia wynosi 21 dni)	ChPL Zynlonta®
Dawka docelowa epkorytamabu (mg/infuzję)	48	n/d	n/d	Zgodnie z ChPL przyjęto, że dawka docelowa zostanie osiągnięta w 3. tygodniu terapii EPCO. W 1. i 2. tygodniu chory otrzymuje kolejno 0,16 i 0,80 mg epkorytamabu na infuzję	ChPL Tepkinly®
Koszt podania dożylnego leku w programie lekowym (PLN)	827,15	alter	183,81	W analizie podstawowej (wrażliwości) przyjęto koszt świadczenia 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu)	Zarządzenie Nr 9/2025/DGL, Informator o umowach NFZ
Koszt podania dożylnego leku poza programem lekowym (PLN)	948,34	min	532,91	W analizie podstawowej przyjęto koszt świadczenia 5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie. W wariancie minimalnym (maksymalnym)	Zarządzenie Nr 10/2024/DGL, Informator o umowach NFZ

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		max	1 167,98	analizy wrażliwości przyjęto koszt świadczenia 5.08.05.0000172 kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (5.08.05.0000170 hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie)	
Koszt podania podskórnego leku w programie lekowym (PLN)	183,81	alter	827,15	W analizie podstawowej (wrażliwości) przyjęto koszt świadczenia 5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu)	Zarządzenie Nr 9/2025/DGL, Informator o umowach NFZ
Koszt podania doustnego (PLN)	0,00	n/d	n/d	n/d	Założenie
Koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	128,55	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ, Informator o umowach NFZ
Wycena kosztu monitorowania chorych leczonych Tafa-Len i Pola-BR na podstawie ryczału diagnostyki w programie lekowym B.12.FM oraz R-GemOx na podstawie ryczału oceny skuteczności chemioterapii	Tak	alter	Nie	W analizie podstawowej w przypadku wyceny kosztu monitorowania chorych leczonych Tafa-Len i Pola-BR uwzględniono ryczałt diagnostyki w Programie lekowym B.12.FM a w przypadku chorych leczonych R-GemOx przyjęto ryczałt oceny skuteczności chemioterapii. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym wycenę kosztu monitorowania chorych leczonych Tafa-Len, Pola-BR i R-GemOx oszacowano na podstawie częstości oraz rodzaju wykonywanych świadczeń	Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ, 57/2023/DSOZ, 17/2022/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ, Cenniki szpitali prywatnych, Program lekowy B.12.FM, Badanie L-MIND, NICE TA306, NICE TA567, założenie
Koszty monitorowania terapii Axi-cel i Tisa-cel (CMA) naliczane są	Równomiernie w 1. roku leczenia	alter	W 1. cyklu leczenia	W analizie podstawowej przyjęto, że monitorowanie terapii Axi-cel i Tisa-cel obejmuje rok od rozpoczęcia leczenia, a koszty monitorowania rozkładają się równomiernie. Ze względu na to, że chory leczony terapią Axi-cel lub Tisa-cel wymaga szczególnego monitorowania po pierwszych 10 dniach po infuzji, a chorzy powinni pozostać w bliskiej	ChPL Yescarta®, ChPL Kymriah®, założenie

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
				odległości wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji, w analizie wrażliwości przyjęto, że pierwsze 4. tygodnie po infuzji wyczerpują całkowity koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie terapii (świadczenie 5.08.08.0000174 Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem albo breksukabtagenem autoleucelu – monitorowanie terapii)	
Uwzględnienie kosztów kolejnych linii leczenia (CUA)	Tak	alter	Nie	W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku progresji choroby należy naliczać koszty kolejnych linii leczenia, różniących się w zależności od terapii wyjściowej. W analizie wrażliwości założono zerowe koszty kolejnych linii leczenia	[REDAKTOWANE] , Dane NFZ, Wykaz leków refundowanych, Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ, Informator o umowach NFZ, założenie
Koszt radioterapii paliatywnej (PLN)	7 041,97	n/d	n/d	Koszt radioterapii paliatywnej oszacowano w oparciu o średnią wycenę 2 świadczeń - 5.07.01.0000059 Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją oraz 5.07.01.0000060 Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana. Dodatkowo, za każdy dzień radioterapii naliczano świadczenie 5.07.01.0000048 Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii (przyjęto 10 dni radioterapii)	Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ, Informator o umowach NFZ, założenie
Koszty opieki paliatywnej - przejście do stanu ZGON (PLN)	13 390,78	n/d	n/d	W cyklu, w którym chory przechodzi do stanu ZGON, naliczano koszt miesięcznego pobytu w hospicjum domowym (5.15.00.0000149 Osobodzeń w hospicjum domowym) lub oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (5.15.00.0000146 Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym). Założono, iż 50% chorych przebywa w hospicjum domowym a pozostałe 50% w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ, Założenie

Parametr*	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszty opieki paliatywnej - przejście do stanu PROG (CUA) (PLN)	212,24	n/d	n/d	W cyklu, w którym chory przechodzi do stanu PROG, naliczono średnio 1,3 porady lekarskie w poradni medycyny paliatywnej (5.15.00.0000239 Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej (nie mniej niż 20 min)). Średnia liczba wizyt w cyklu przejścia do progresji (1,3) wynika ze średniej częstości korzystania z zespołu opieki paliatywnej podanej w raporcie NICE TA306	Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ, NICE TA306

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabelach poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariantach z RSS i bez RSS.

Tabela 68.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	Pola-BR	R-GemOx
Całkowite koszty różniące (PLN)				
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)				
Koszt leków (PLN)				
Koszt podania leków (PLN)				
Koszt premedykacji (PLN)				
Koszt monitorowania leczenia (PLN)				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)				
Koszty stanów zdrowia				
Koszt kolejnych linii leczenia (PLN)				
QALY				

Tabela 69.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	Pola-BR	R-GemOx
Całkowite koszty różniące (PLN)				
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)				
Koszt leków (PLN)				
Koszt podania leków (PLN)				
Koszt premedykacji (PLN)				
Koszt monitorowania leczenia (PLN)				

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	Pola-BR	R-GemOx
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)				
Koszty stanów zdrowia				
Koszt kolejnych linii leczenia (PLN)				
QALY				

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 70.

Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Technologia wnioskowana vs Pola-BR	Technologia wnioskowana vs R-GemOx	Technologia wnioskowana vs Pola-BR	Technologia wnioskowana vs R-GemOx
	bez RSS		z RSS	
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator (PLN)				
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)				
ICUR (PLN/QALY)				
Progowa CZN za opak. leku Minjuvi® (PLN)				

Tabela 71.

Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	Technologia wnioskowana vs Pola-BR	Technologia wnioskowana vs R-GemOx	Technologia wnioskowana vs Pola-BR	Technologia wnioskowana vs R-GemOx
	bez RSS		z RSS	
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator (PLN)				
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)				
ICUR (PLN/QALY)				
Progowa CZN za opak. leku Minjuvi® (PLN)				

8.2. Analiza minimalizacji kosztów

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabelach poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariantach z RSS i bez RSS.

Tabela 72.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	Axi-cel	Tisa-cel	GLOF	LON
Całkowite koszty różniące (PLN)						
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)						
Koszt leków (PLN)						
Koszt podania leków (PLN)						
Koszt premedykacji / leczenia wstępnego (PLN)						
Koszt monitorowania leczenia (PLN)						
QALY						

Tabela 73.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	Axi-cel	Tisa-cel	GLOF	LON
Całkowite koszty różniące (PLN)						
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)						
Koszt leków (PLN)						
Koszt podania leków (PLN)						
Koszt premedykacji / leczenia wstępnego (PLN)						

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Kategoria	Tafa-Len vs Axi-cel	Tafa-Len vs Tisa-cel	Tafa-Len vs GLOF	Tafa-Len vs LON	Tafa-Len vs Axi-cel	Tafa-Len vs Tisa-cel	Tafa-Len vs GLOF	Tafa-Len vs LON
	bez RSS				z RSS			
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator (PLN)								
Progowa CZN za opak. leku Minjuvi® (PLN)								

Kategoria	Tafa-Len vs Axi- cel	Tafa-Len vs Tisa- cel	Tafa-Len vs GLOF	Tafa-Len vs LON	Tafa-Len vs Axi- cel	Tafa-Len vs Tisa- cel	Tafa-Len vs GLOF	Tafa-Len vs LON
	bez RSS				z RSS			
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator (PLN)								
Progowa CZN za opak. leku Minjuvi® (PLN)								

8.3. Analiza konsekwencji kosztów

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabelach poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS i bez RSS.

Tabela 76.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	EPCO
Całkowite koszty różniące (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
Koszt premedykacji (PLN)			
Koszt monitorowania leczenia (PLN)			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)			
Koszt opieki paliatywnej (PLN)			
QALY			

Tabela 77.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	Tafa-Len bez RSS	Tafa-Len z RSS	EPCO
Całkowite koszty różniące (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
Koszt premedykacji (PLN)			
Koszt monitorowania leczenia (PLN)			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)			
Koszt opieki paliatywnej (PLN)			
QALY			

8.4. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy CUR dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 78.

Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna

Technologia	Całkowity koszt (PLN)	QALY	CUR
Perspektywa płatnika publicznego			
Pola-BR			
R-GemOx			
Axi-cel			
Tisa-cel			
GLOF			
LON			
EPCO			
Perspektywa wspólna			
Pola-BR			
R-GemOx			
Axi-cel			
Tisa-cel			
GLOF			
LON			
EPCO			

Tabela 79.
Wyniki analizy CUR

Parametr	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx	Tafa-Len	Axi-cel	Tisa-cel	GLOF	LON	Tafa-Len	EPCO
	CUA			CMA					CCA	
Perspektywa płatnika publicznego z RSS										
CUR										
Cena zbytu netto leku Minjuvi® zgodna z art. 13 (PLN)										
Perspektywa płatnika publicznego bez RSS										
CUR										
Cena zbytu netto leku Minjuvi® zgodna z art. 13 (PLN)										
Perspektywa wspólna z RSS										
CUR										
Cena zbytu netto leku Minjuvi® zgodna z art. 13 (PLN)										
Perspektywa wspólna bez RSS										
CUR										
Cena zbytu netto leku Minjuvi® zgodna z art. 13 (PLN)										

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W tabelach (Tabela 80. - Tabela 103.) przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy¹⁴).

9.1. Analiza wartości skrajnych

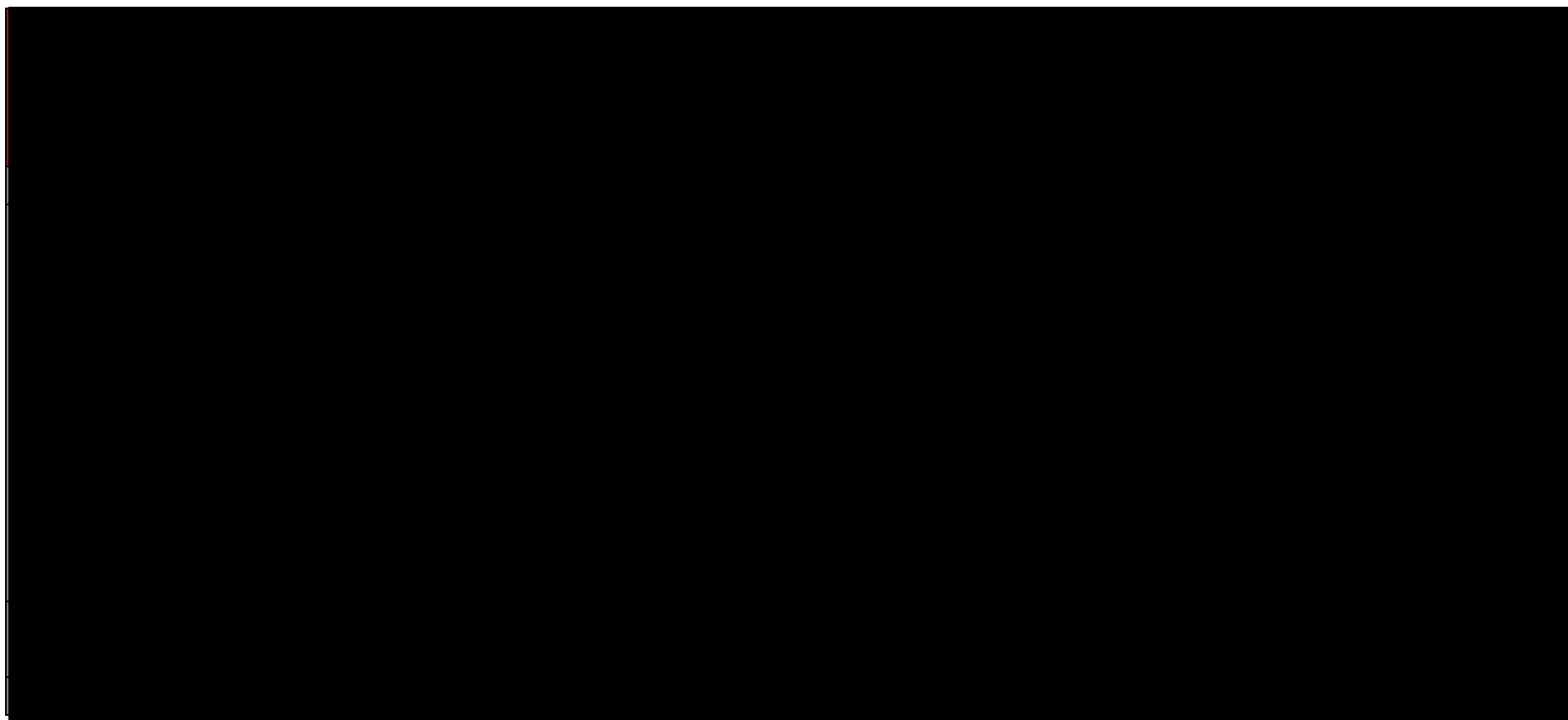
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, minimalizacji-kosztów oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

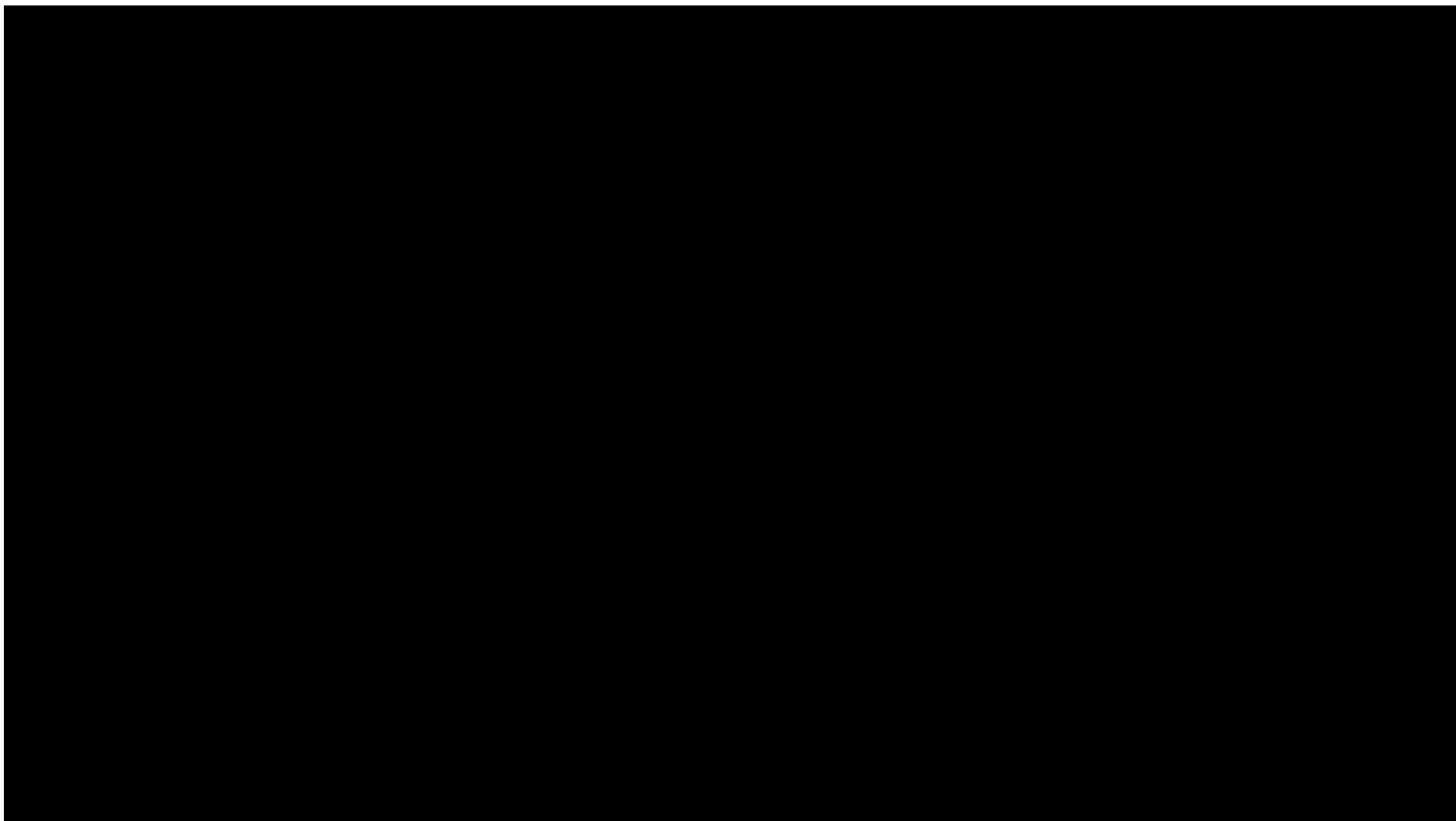
¹⁴ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

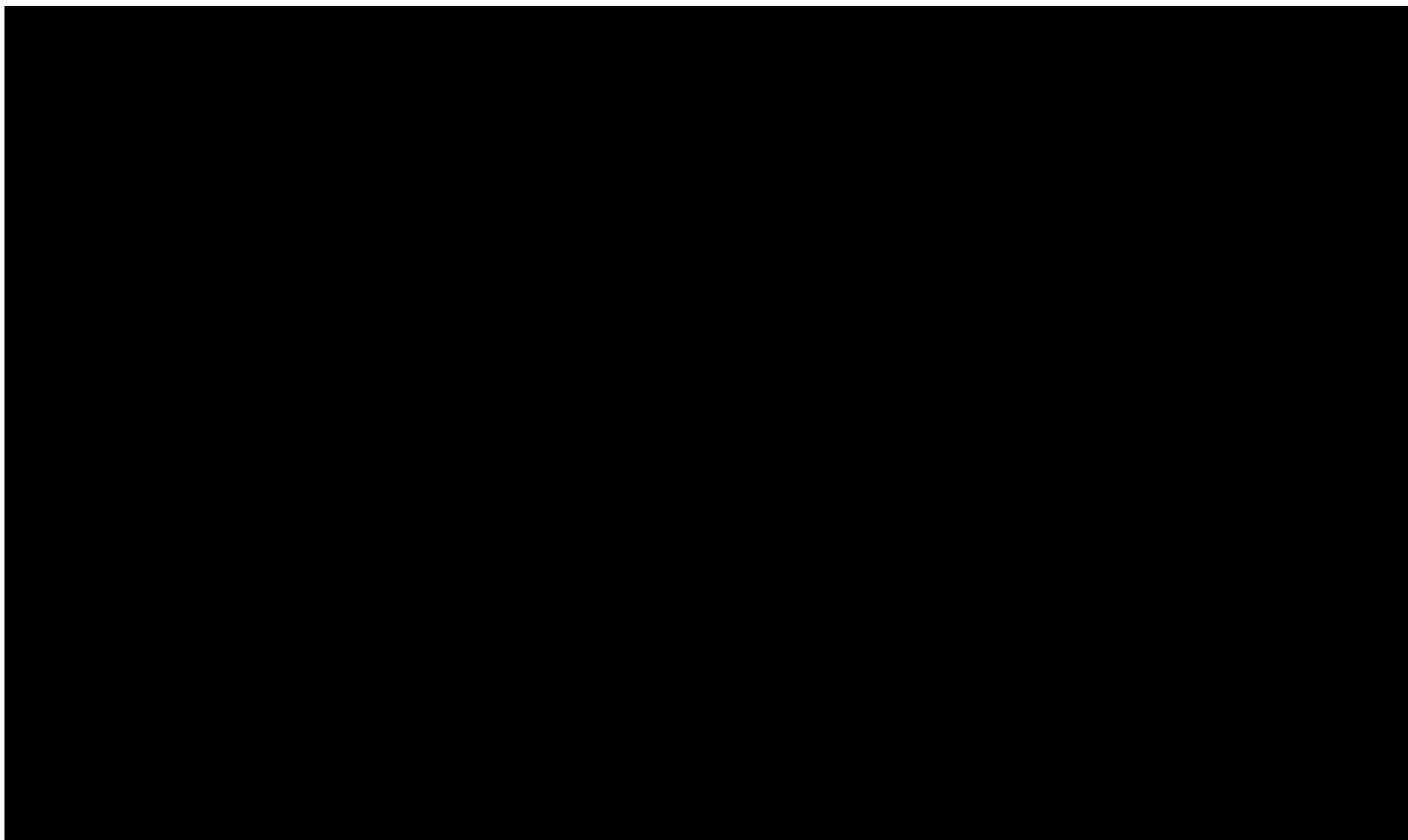
9.1.1. Tafa-Len vs Pola-BR

Tabela 80.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







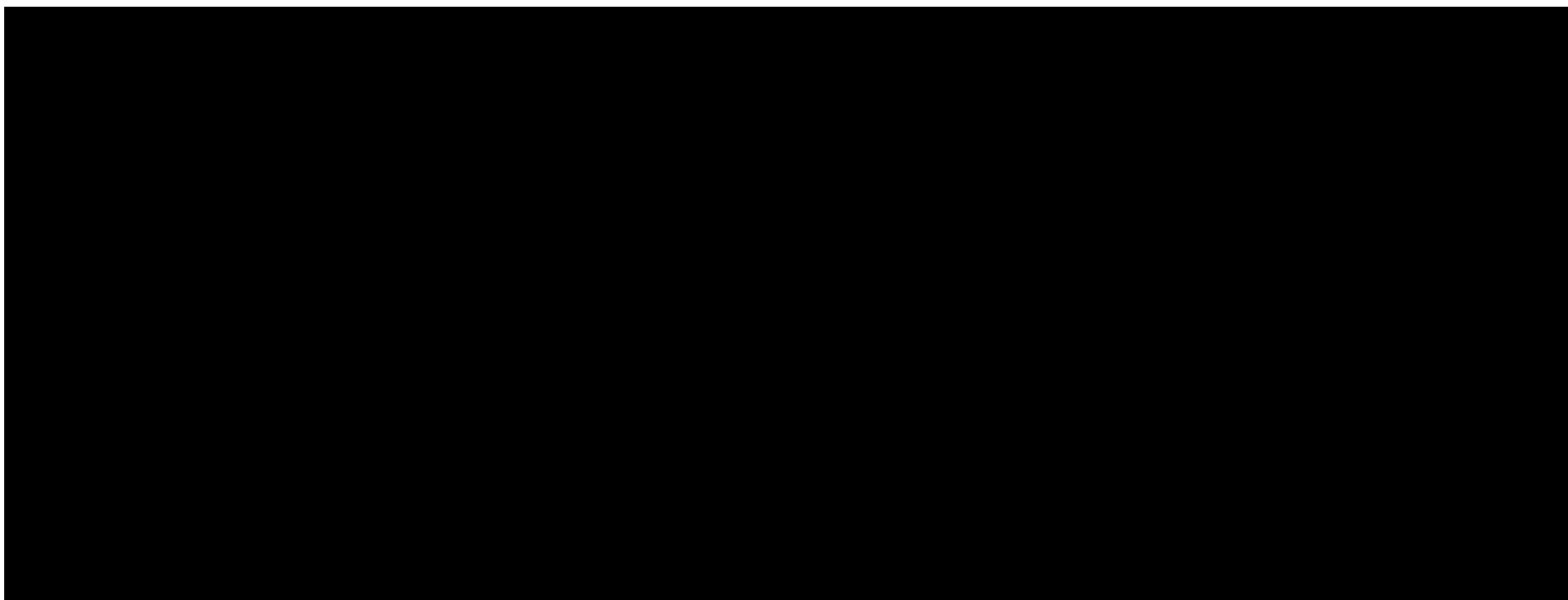
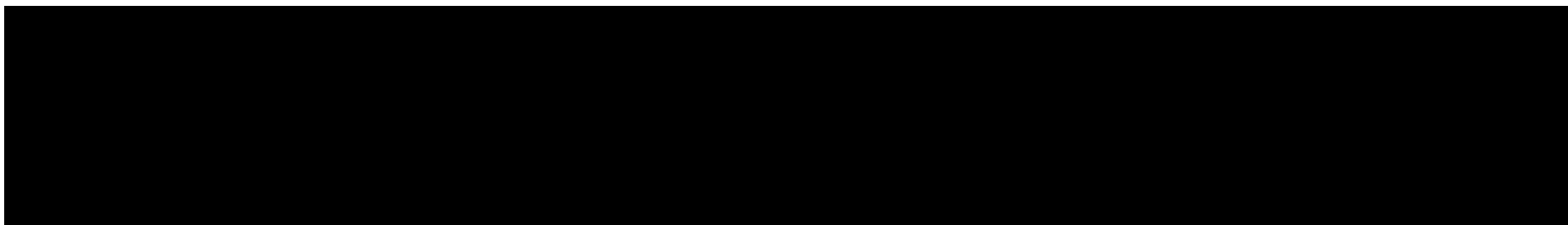
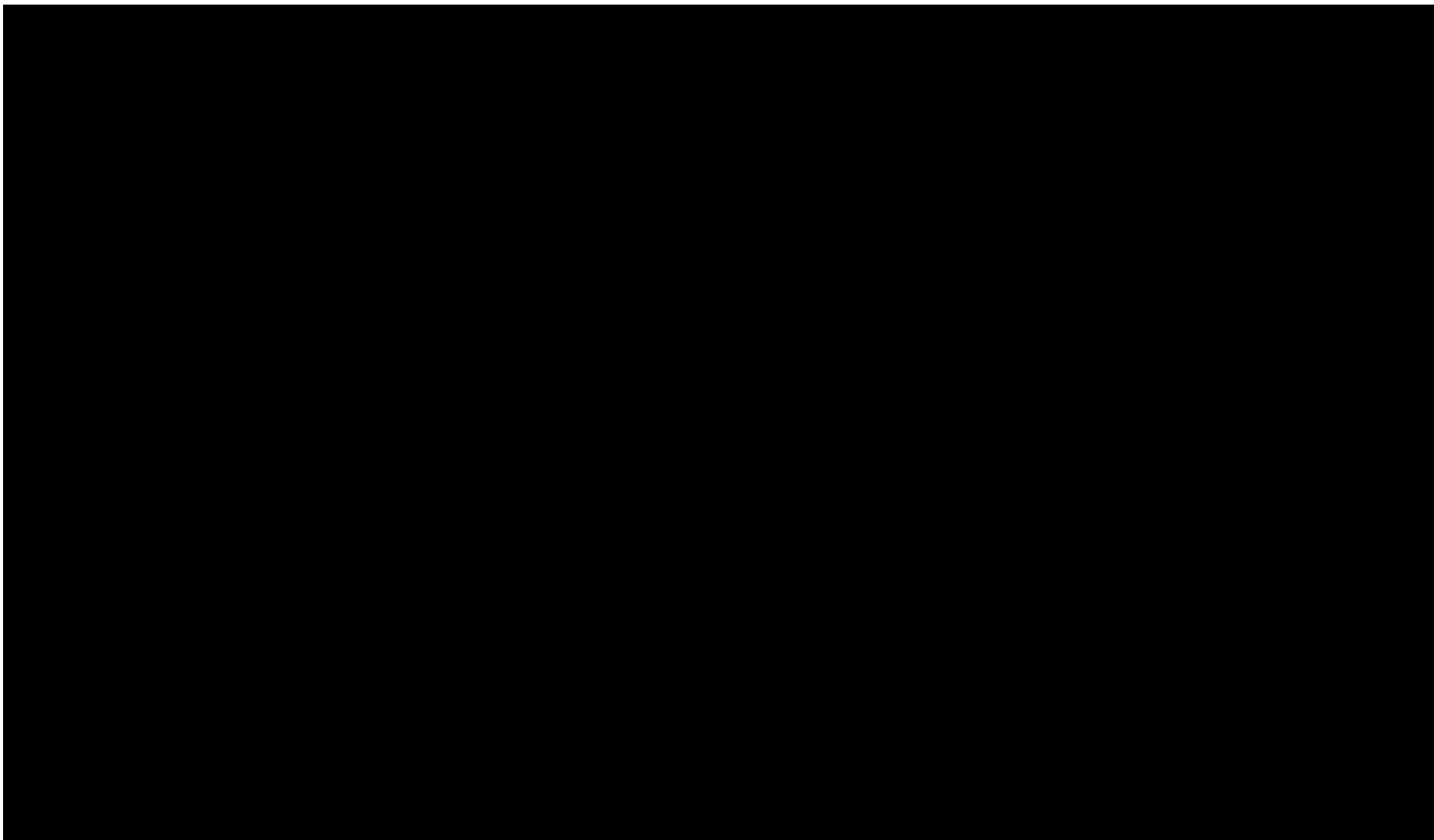
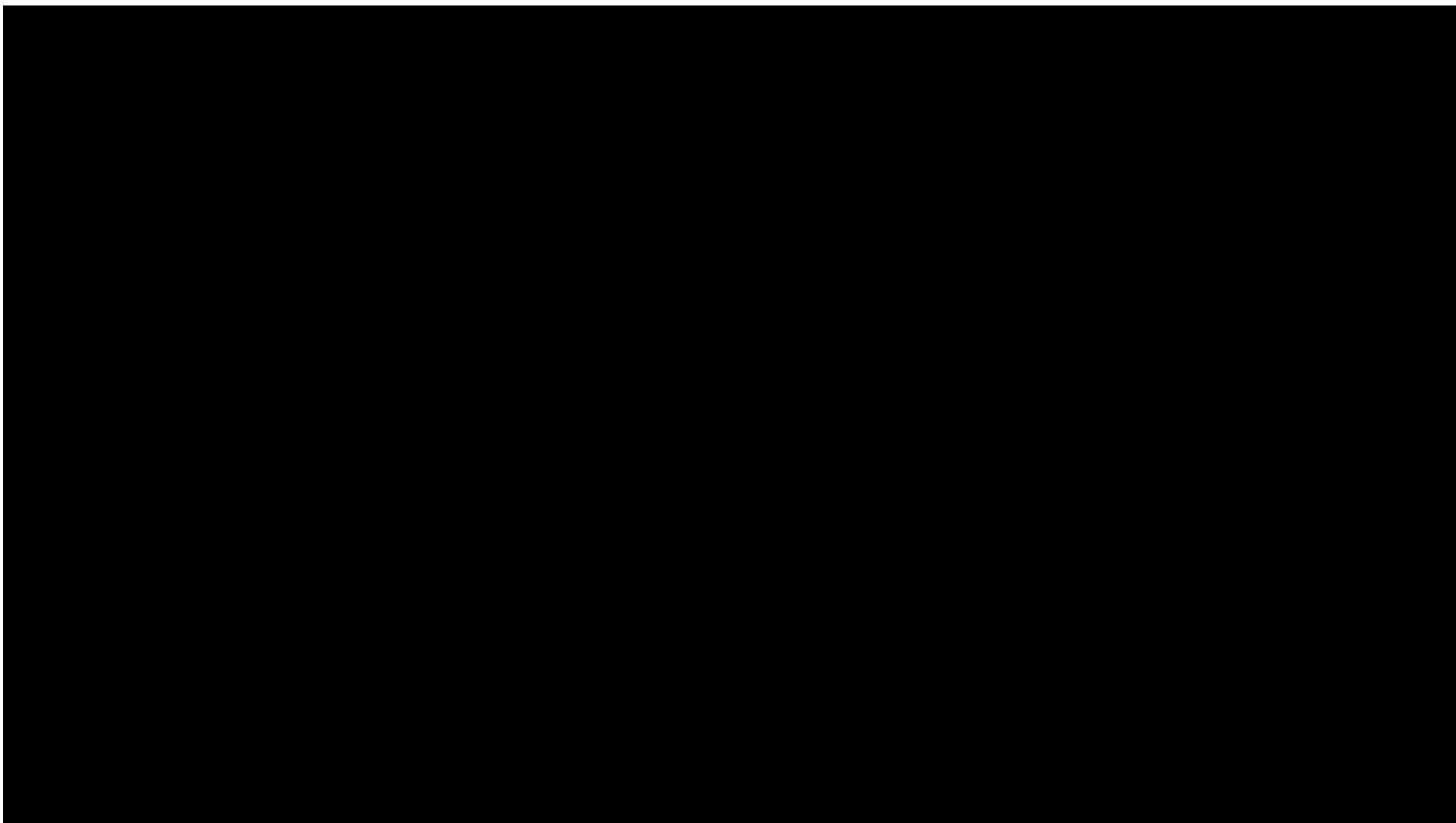


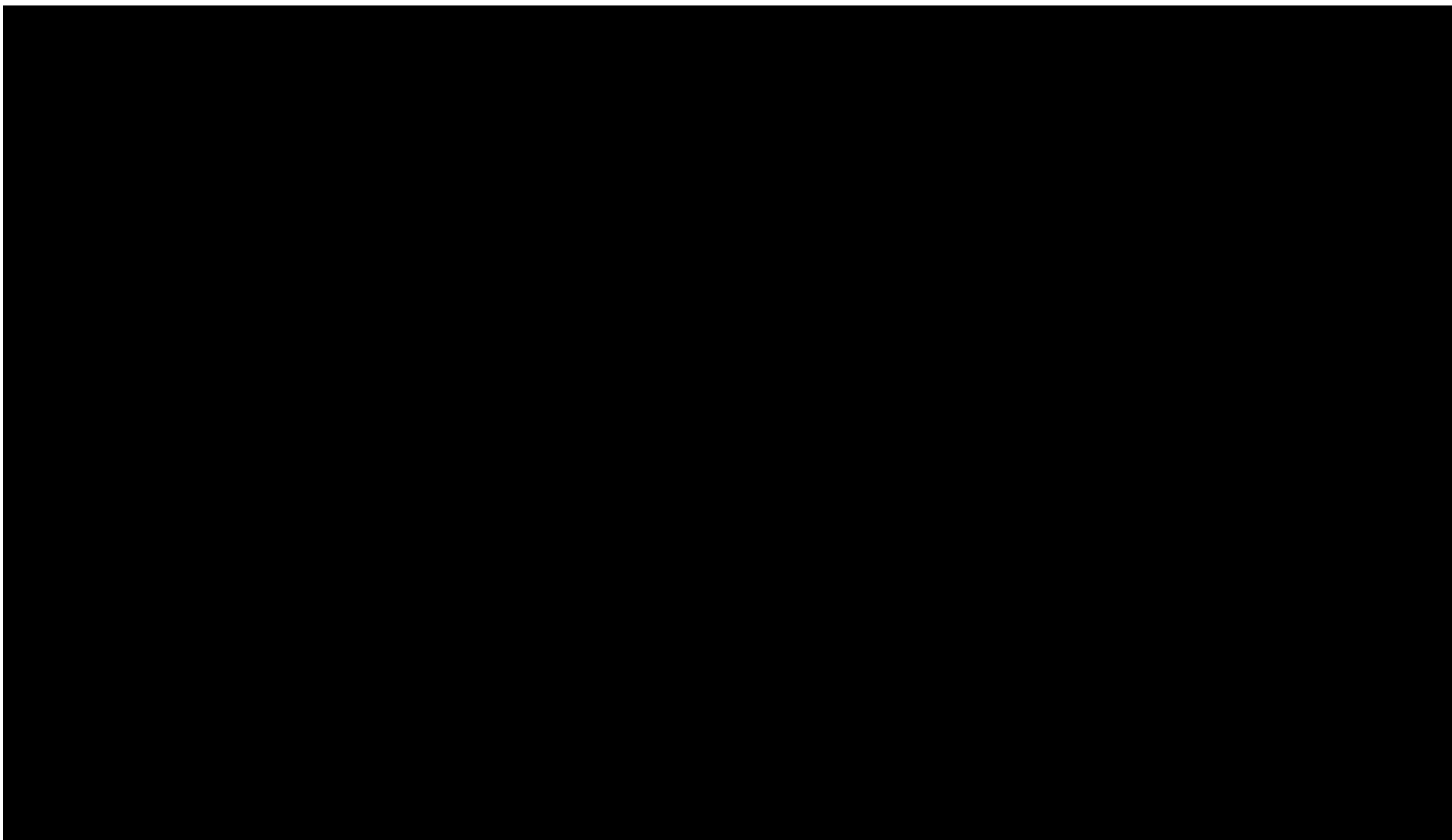
Tabela 81.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego









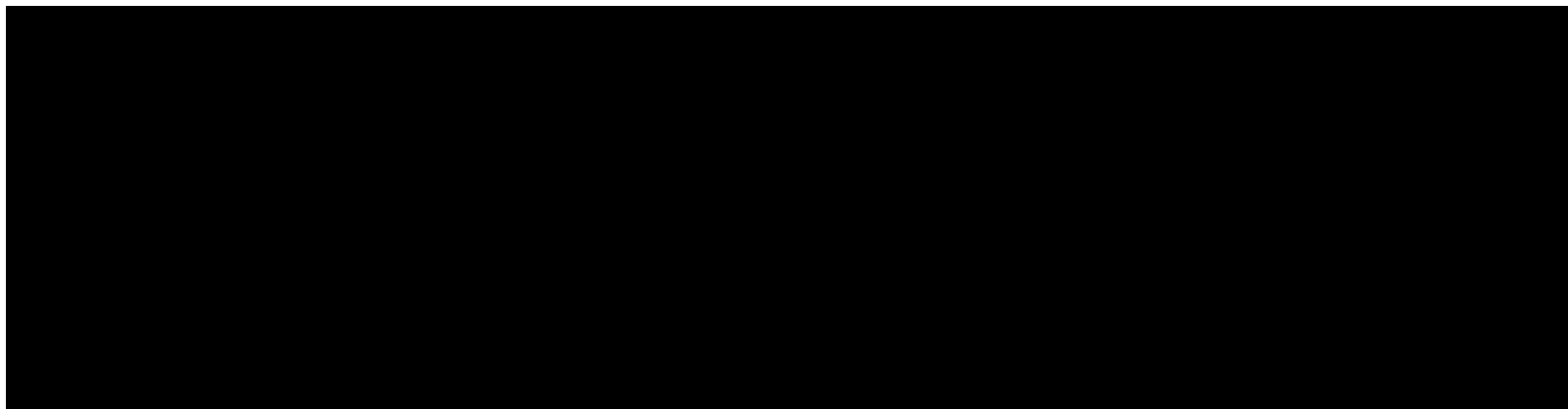
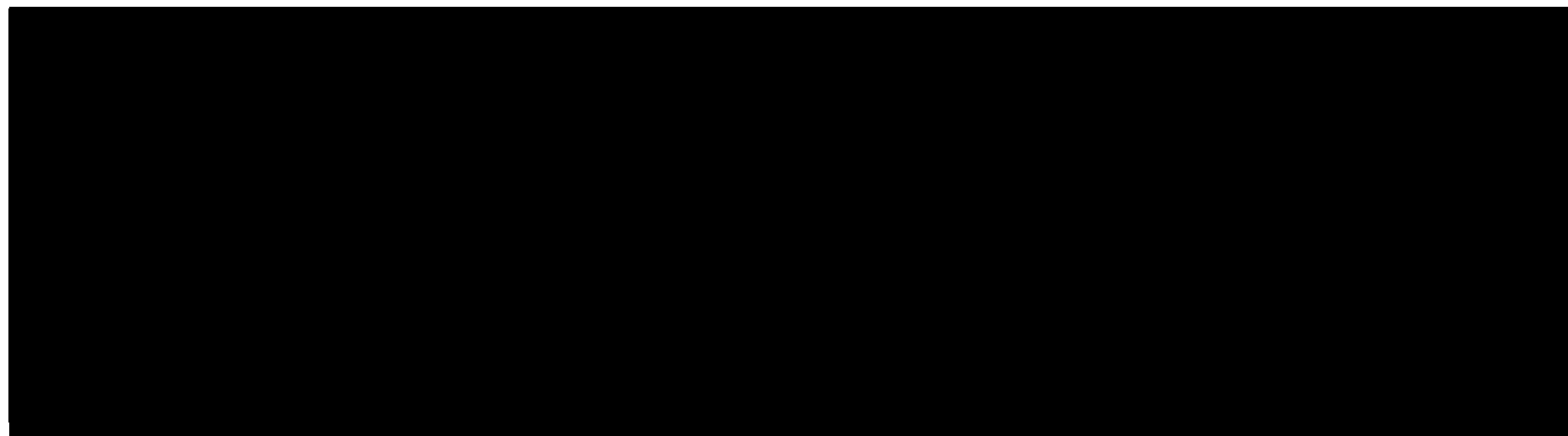
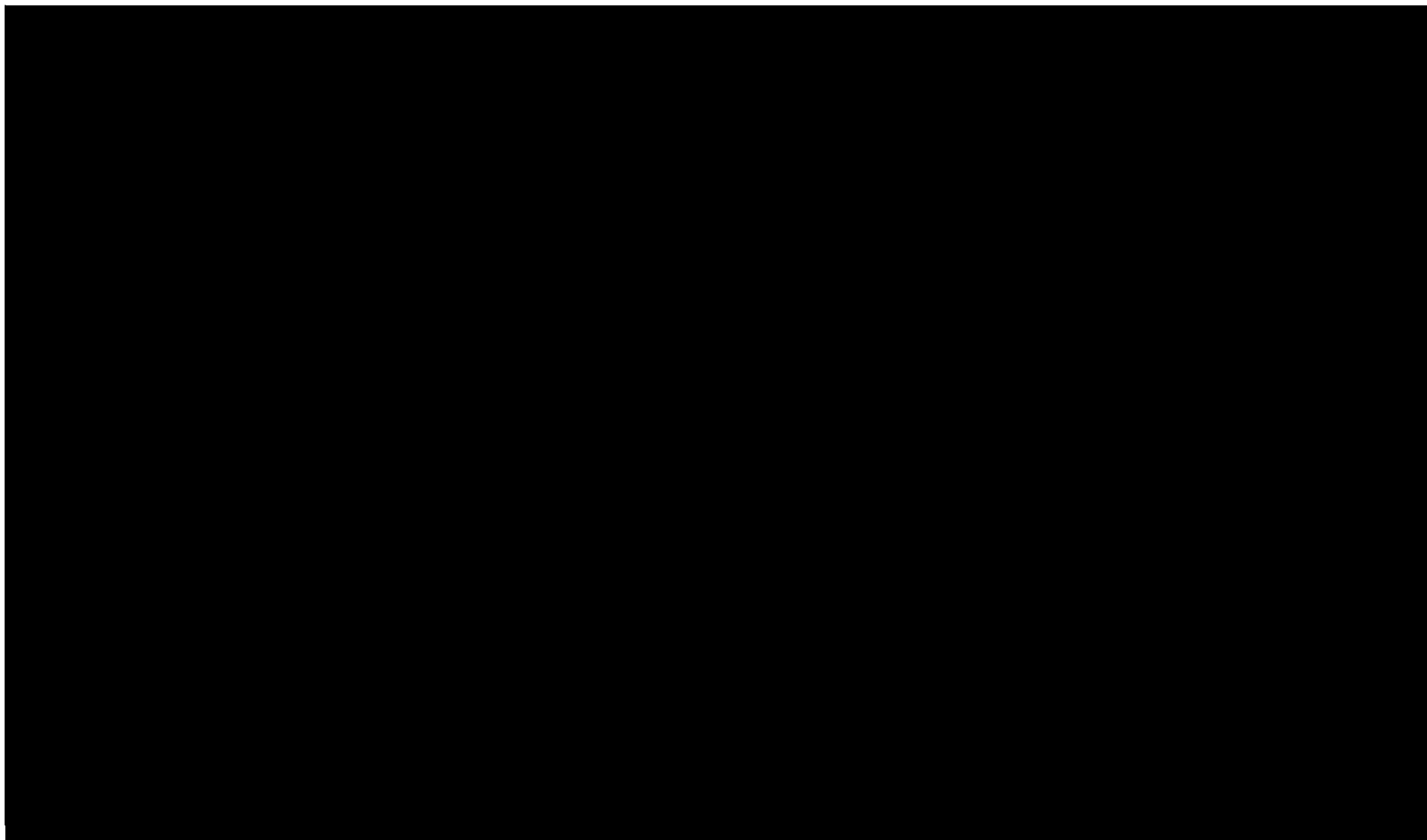


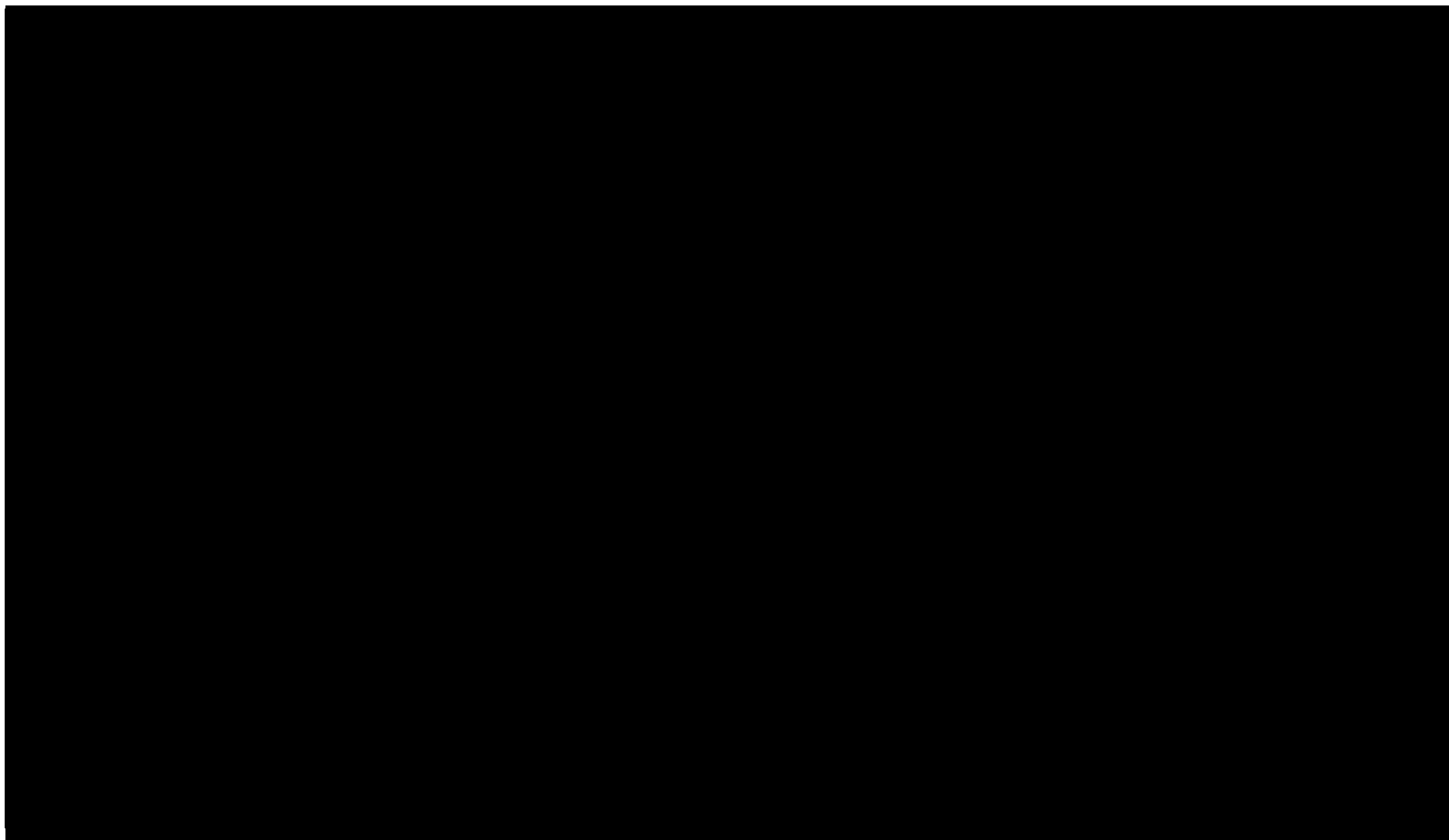
Tabela 82.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



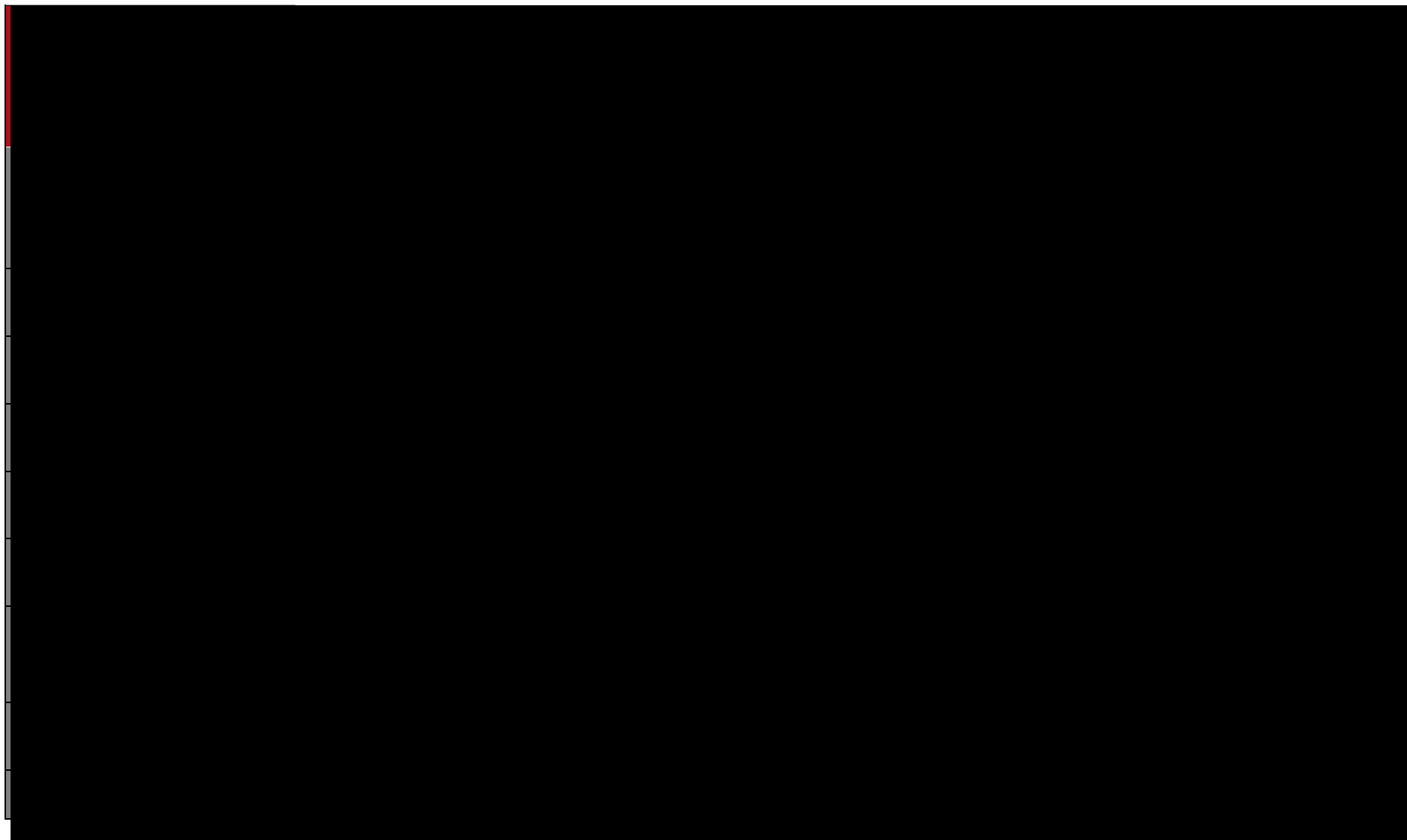


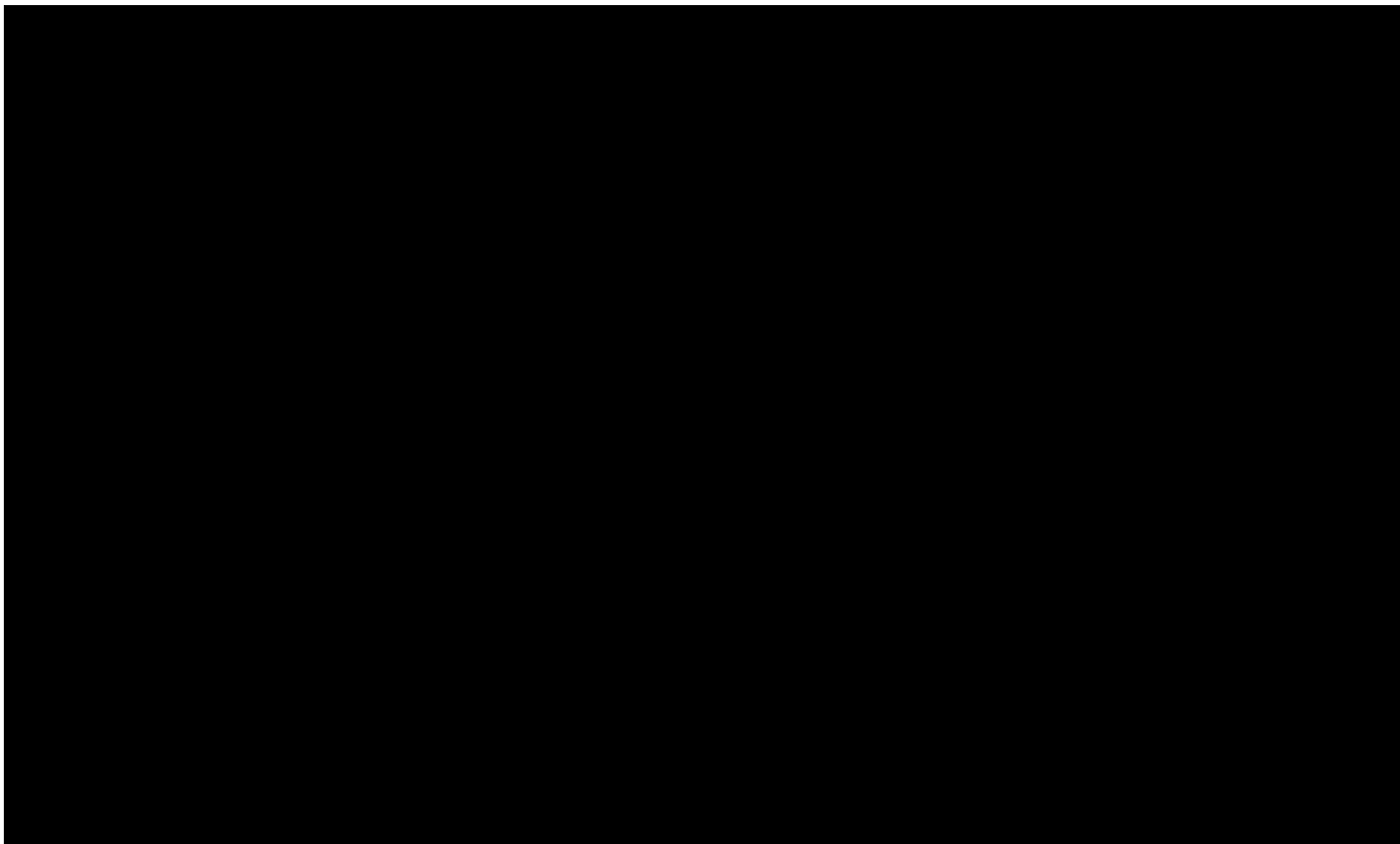




Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

Figure 1 is a line graph showing the percentage of respondents who believe that the use of force is justified in various circumstances. The x-axis represents the percentage of respondents who believe that the use of force is justified, ranging from 0% to 100%. The y-axis represents the percentage of respondents who believe that the use of force is justified, ranging from 0% to 100%. The graph shows a positive correlation between the two variables, with a regression line indicating a strong positive relationship.



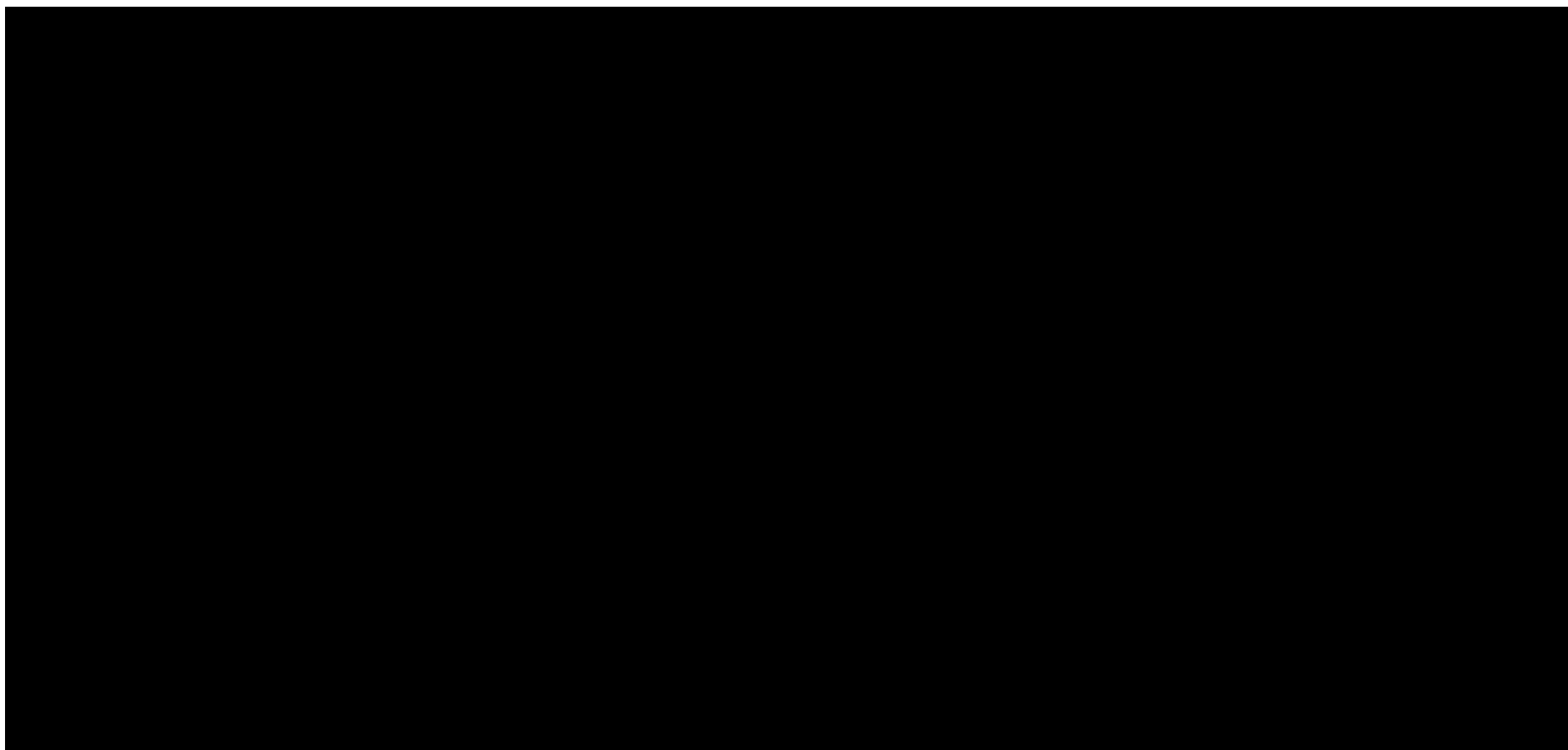


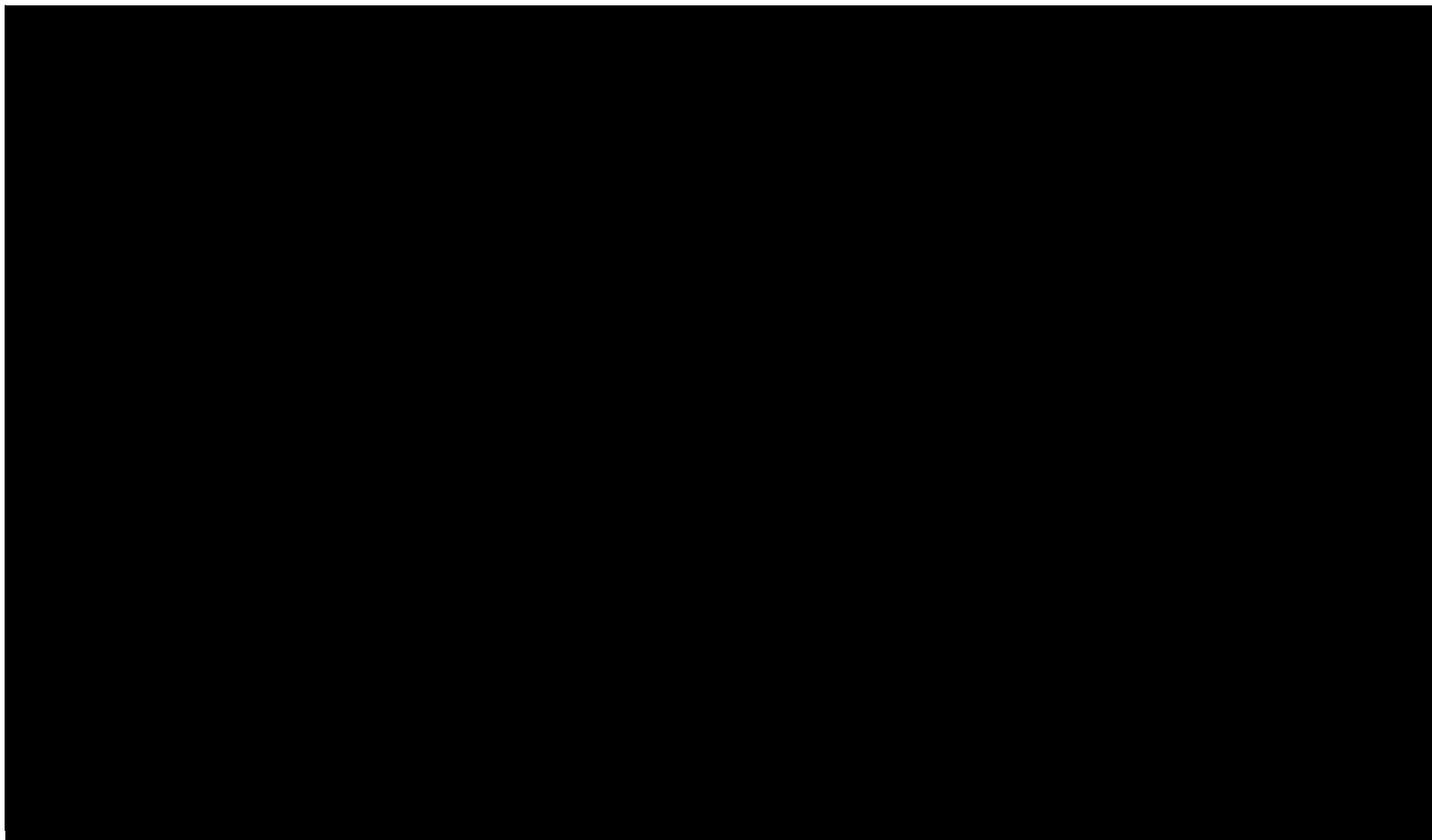


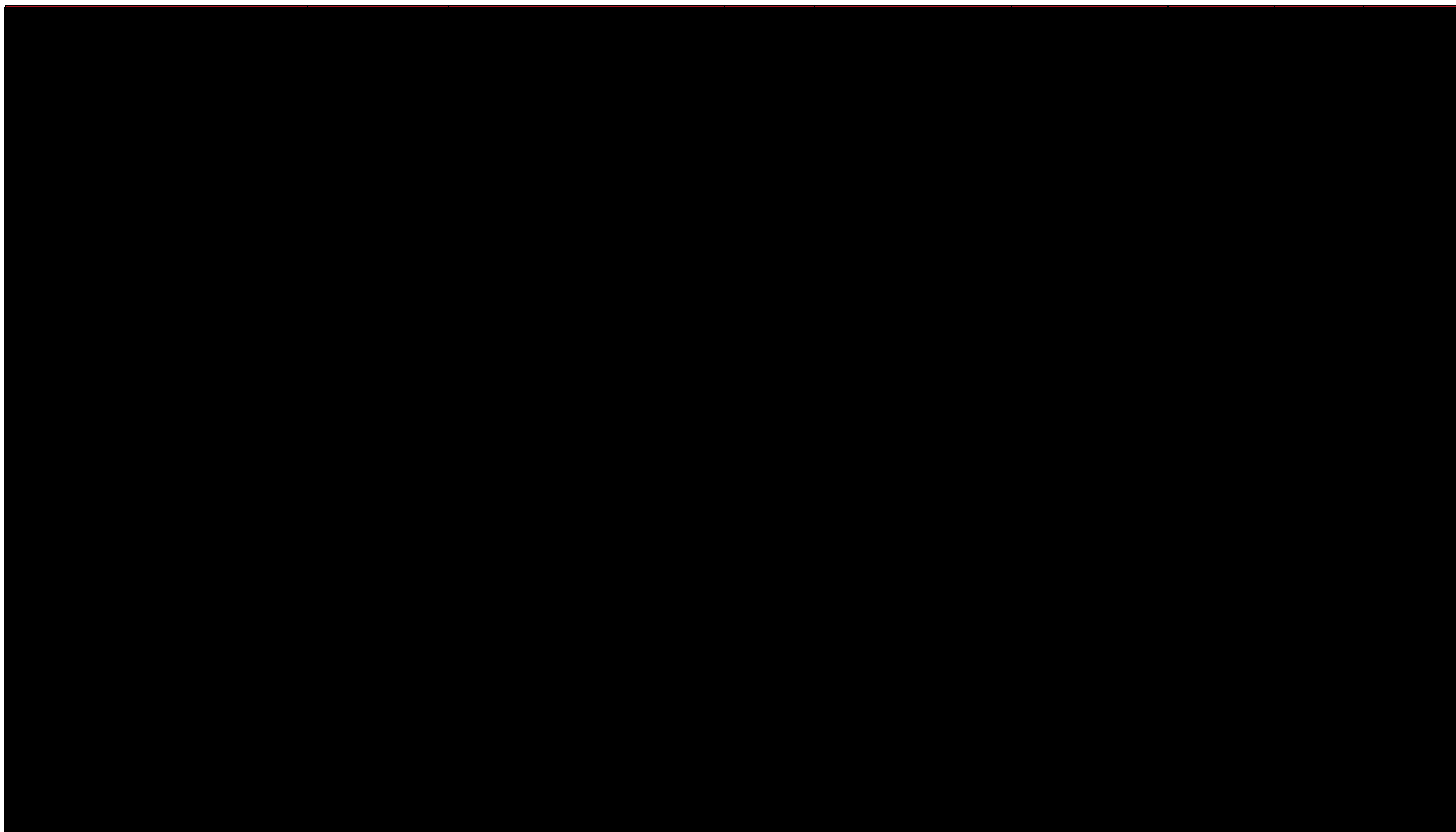
9.1.2. Tafa-Len vs R-GemOx

Tabela 84.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







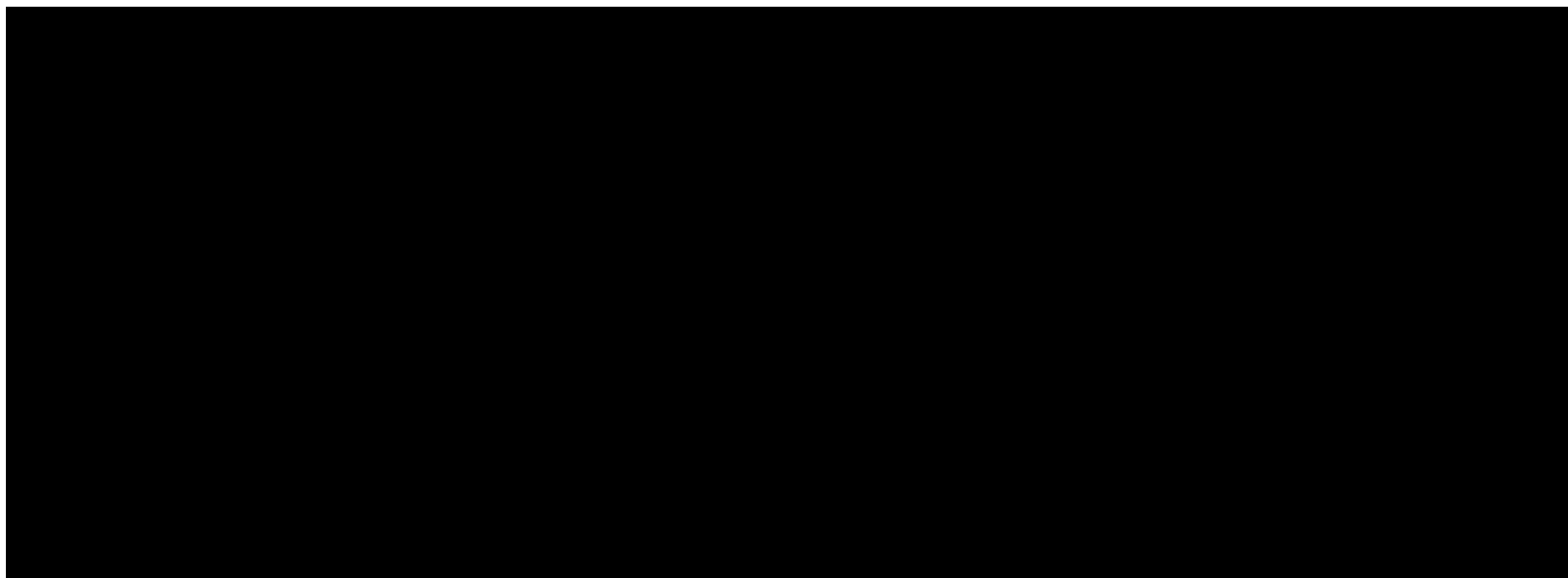
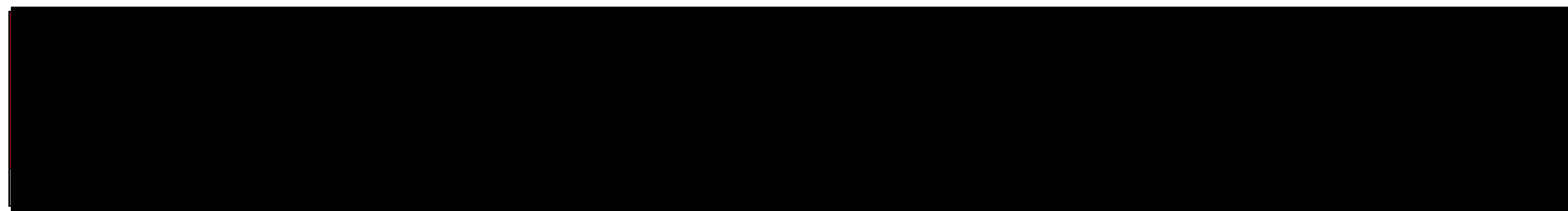
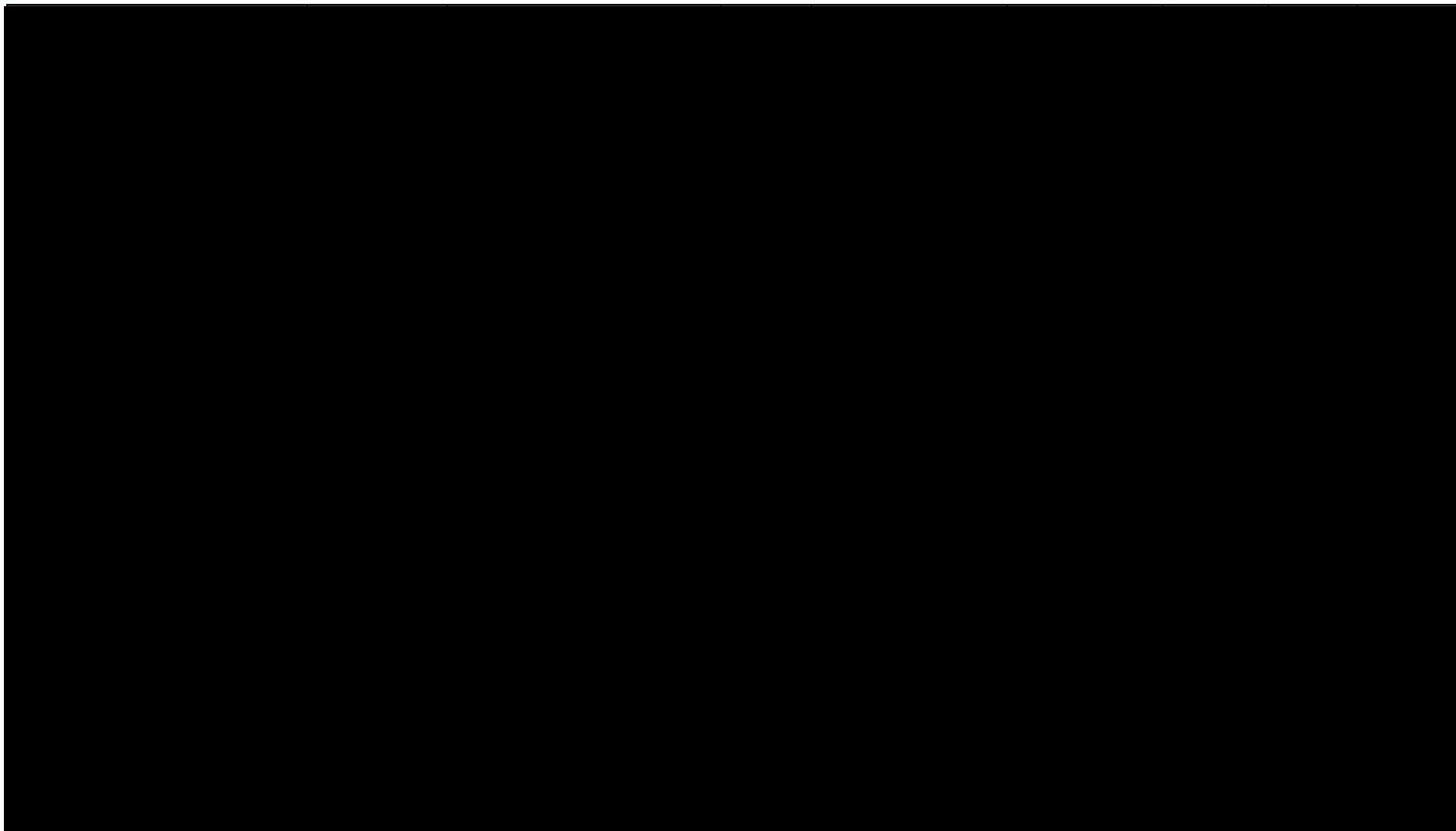
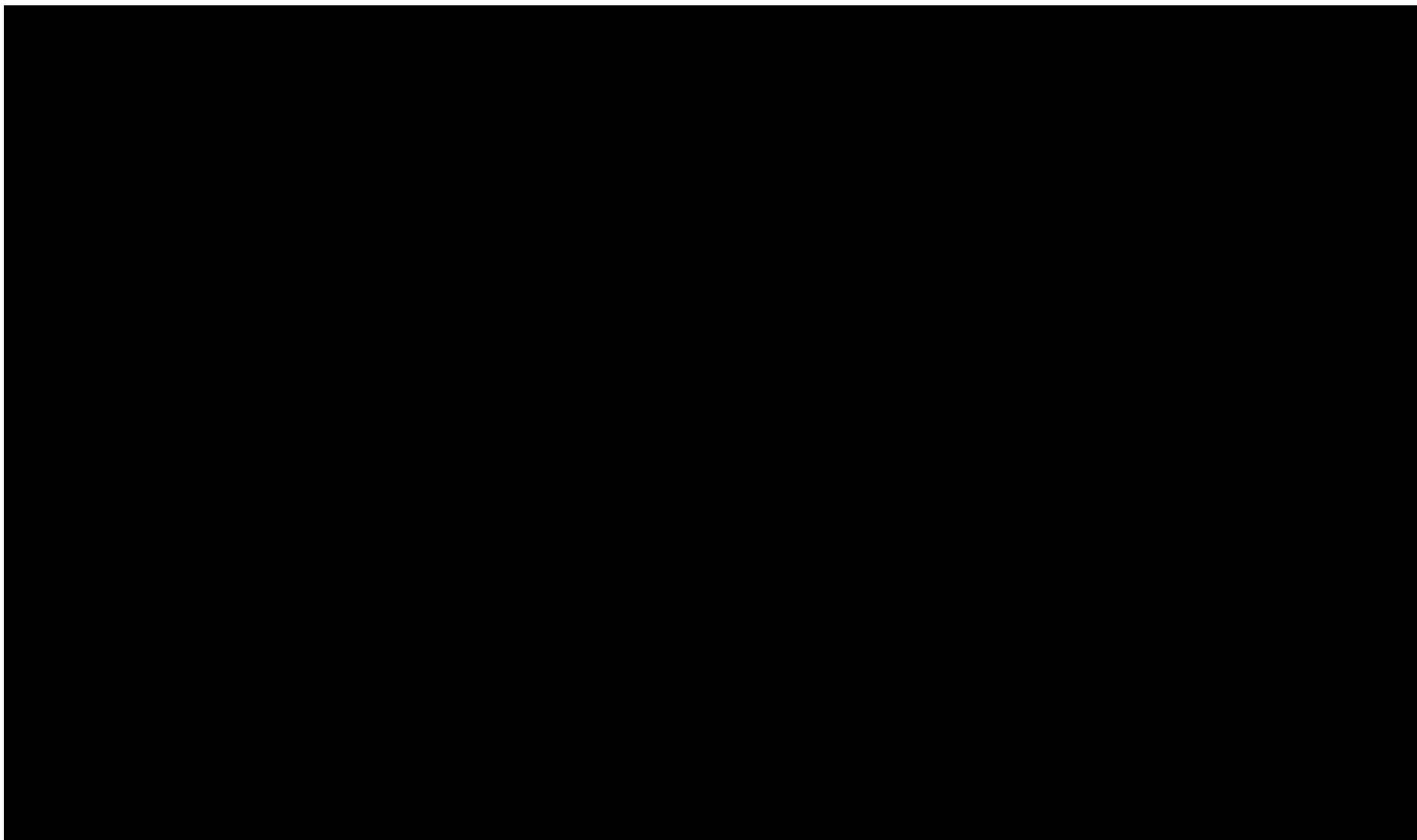


Tabela 85.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego









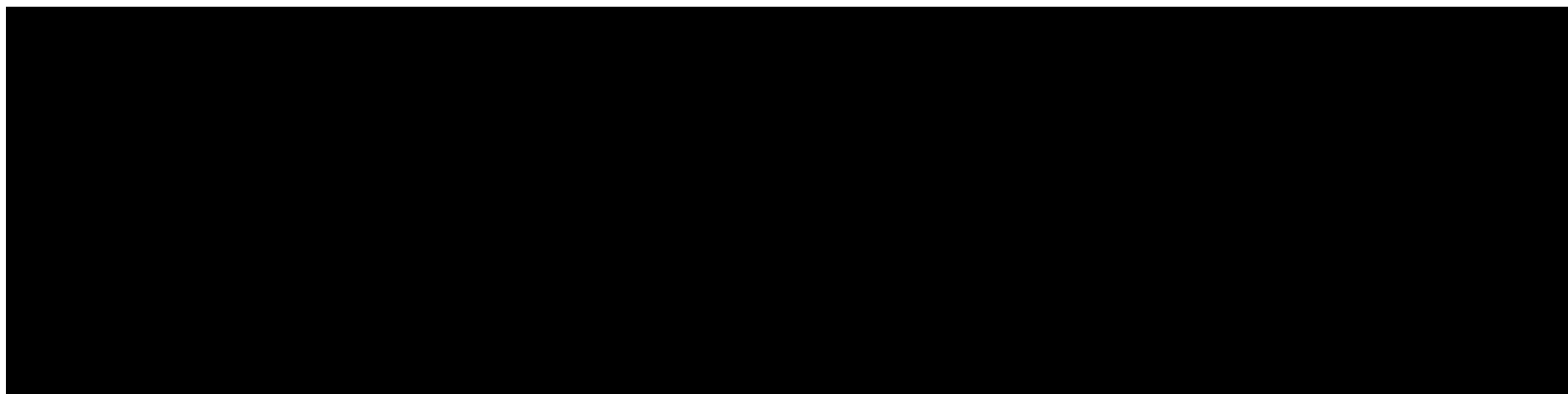
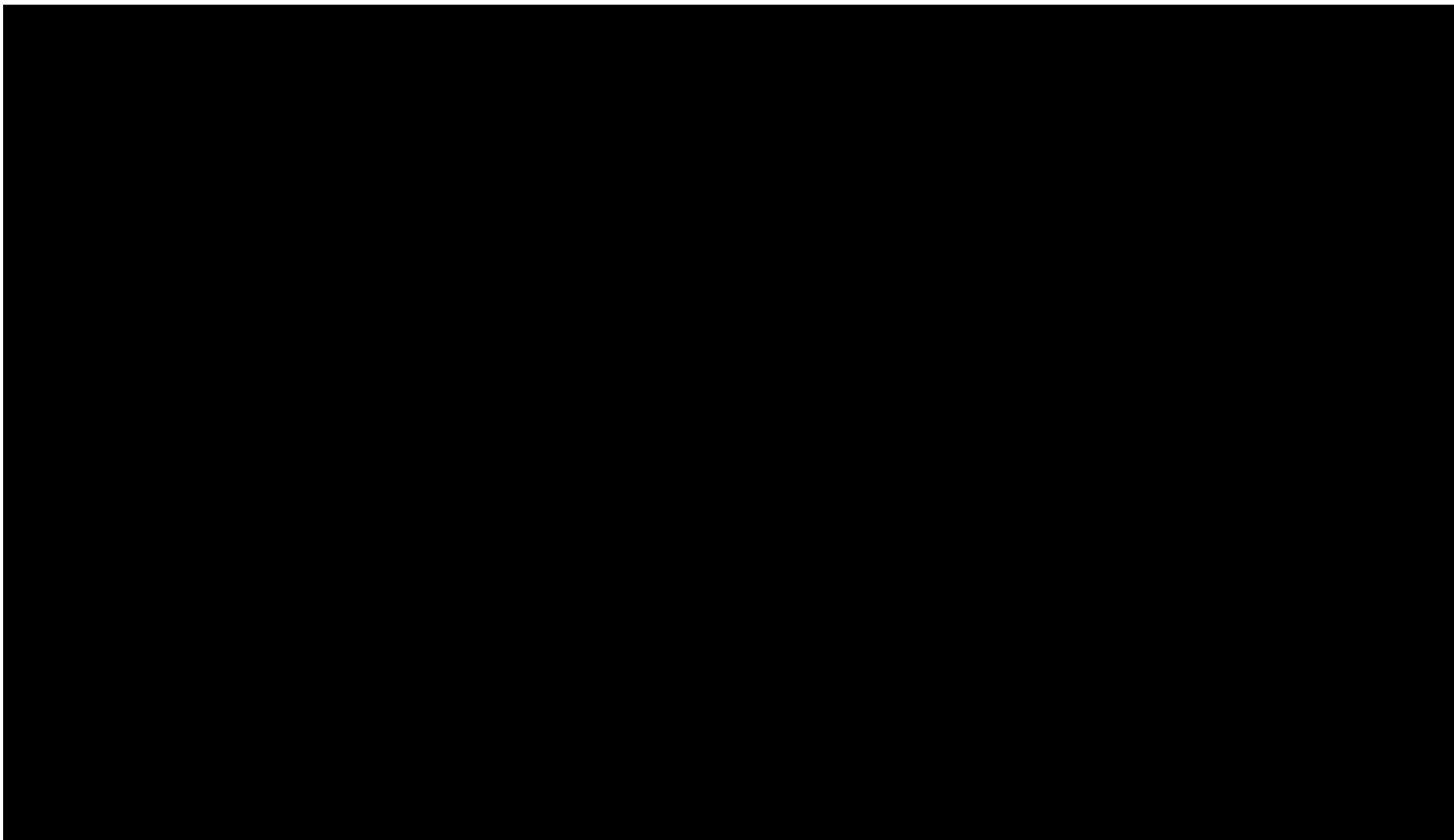
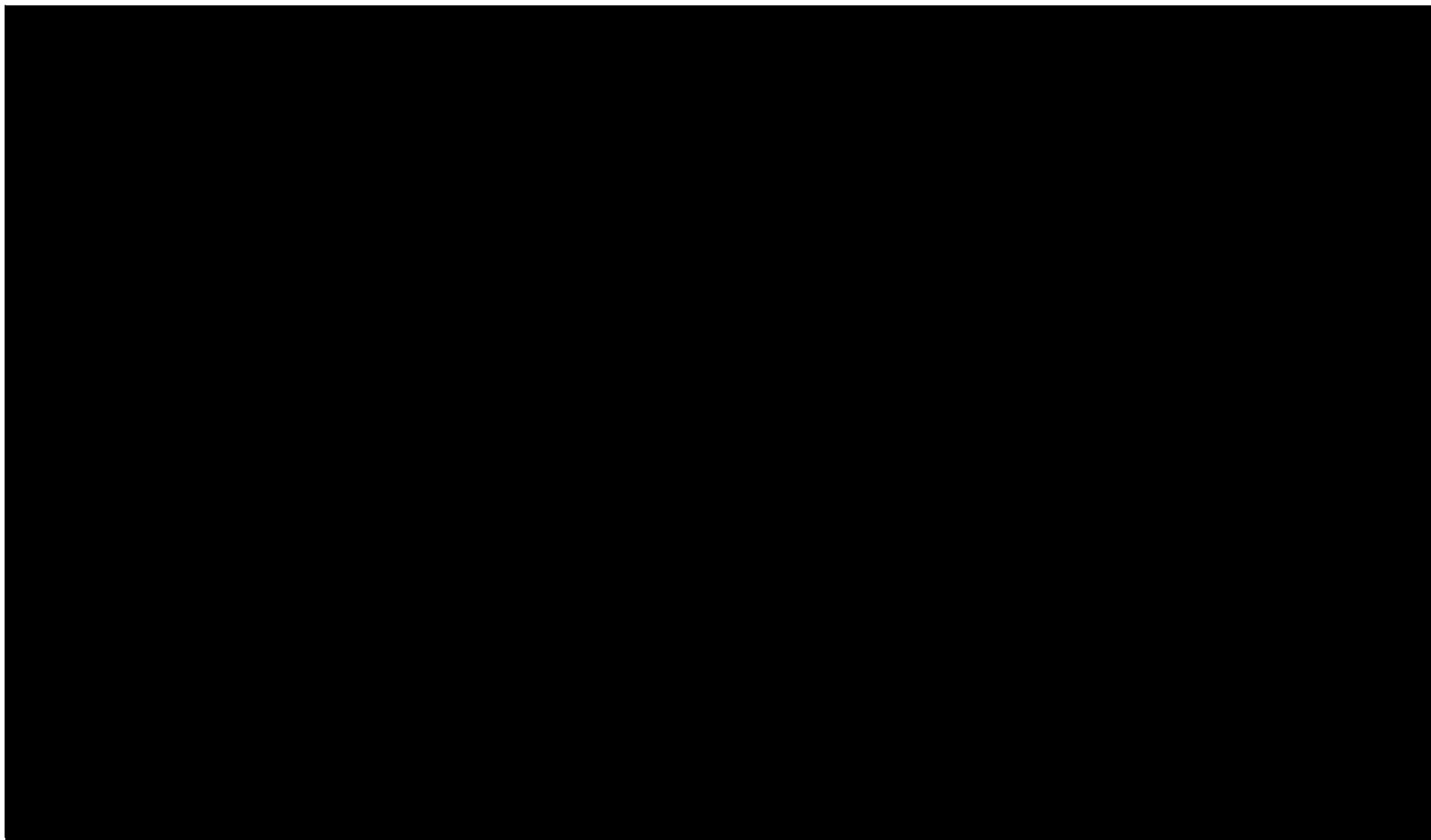
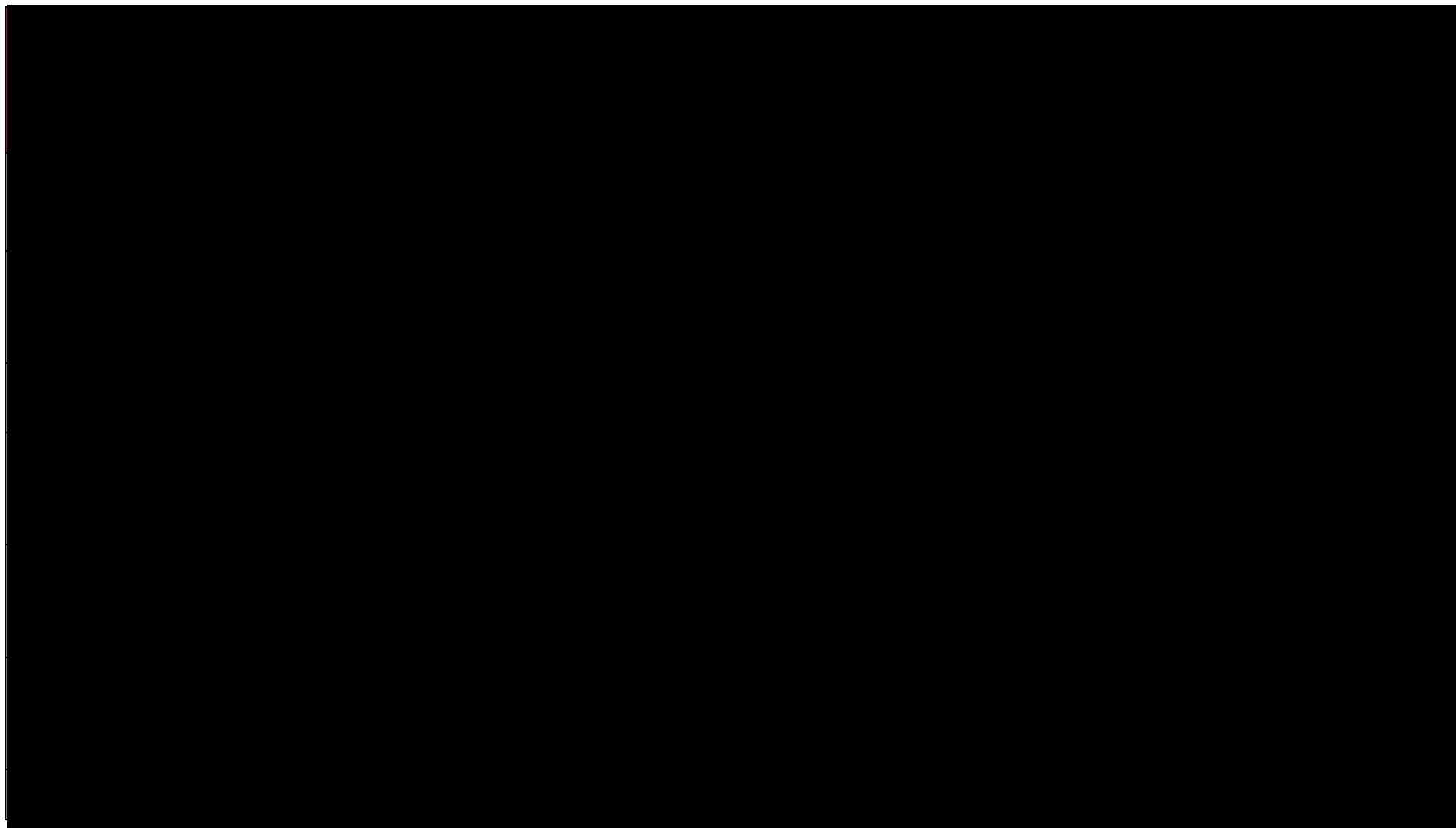


Tabela 86.

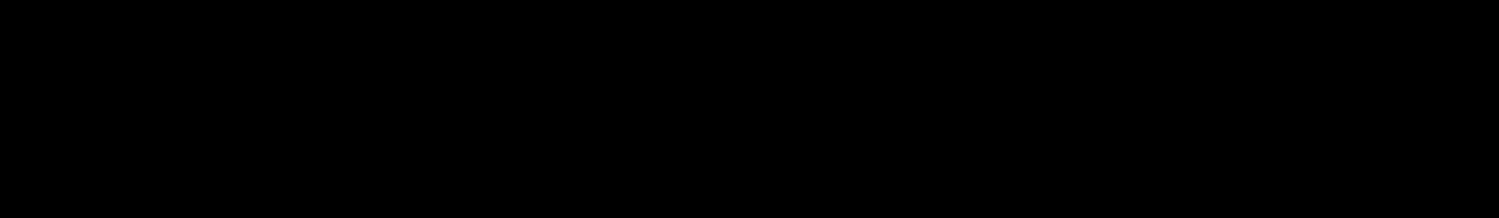
Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej

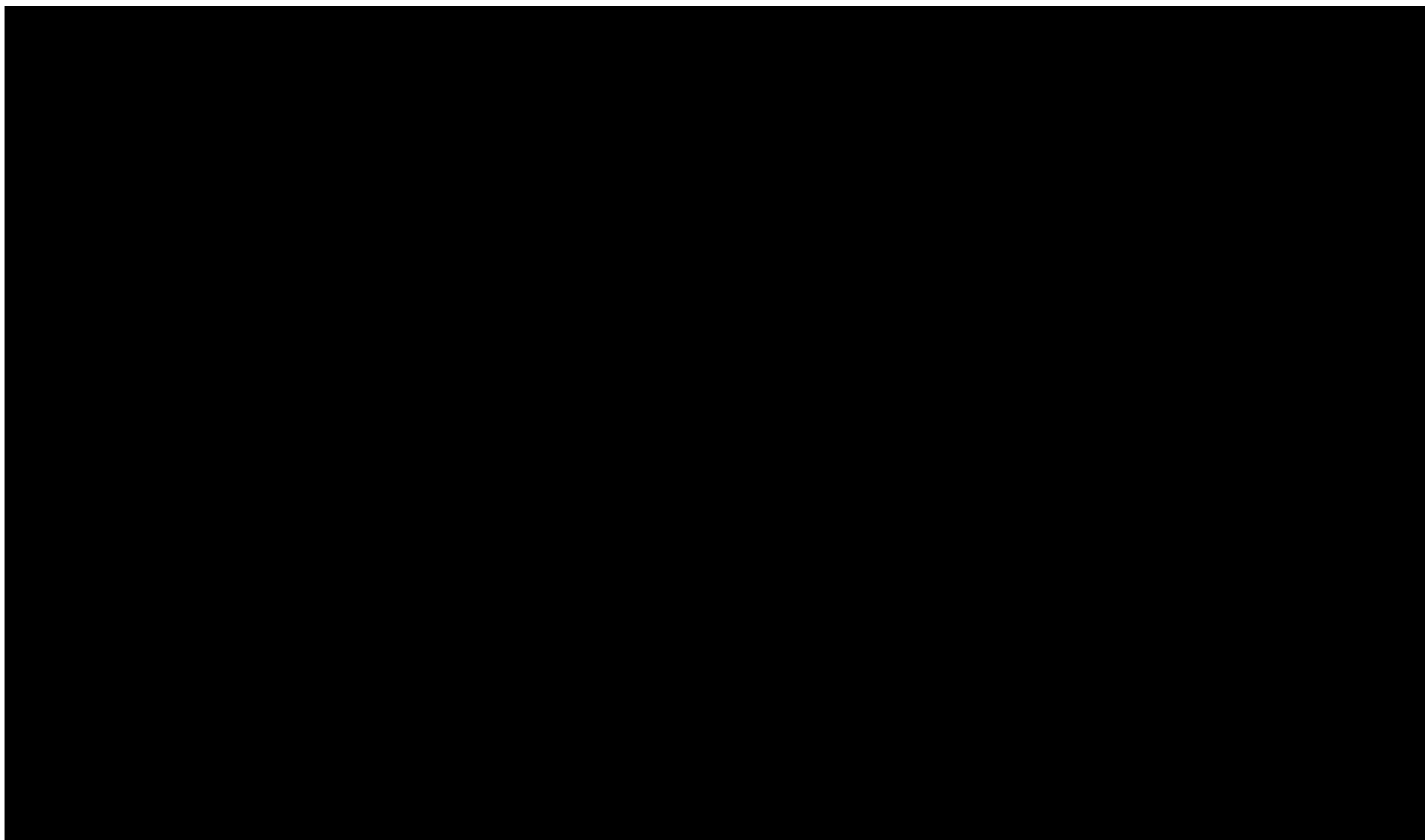


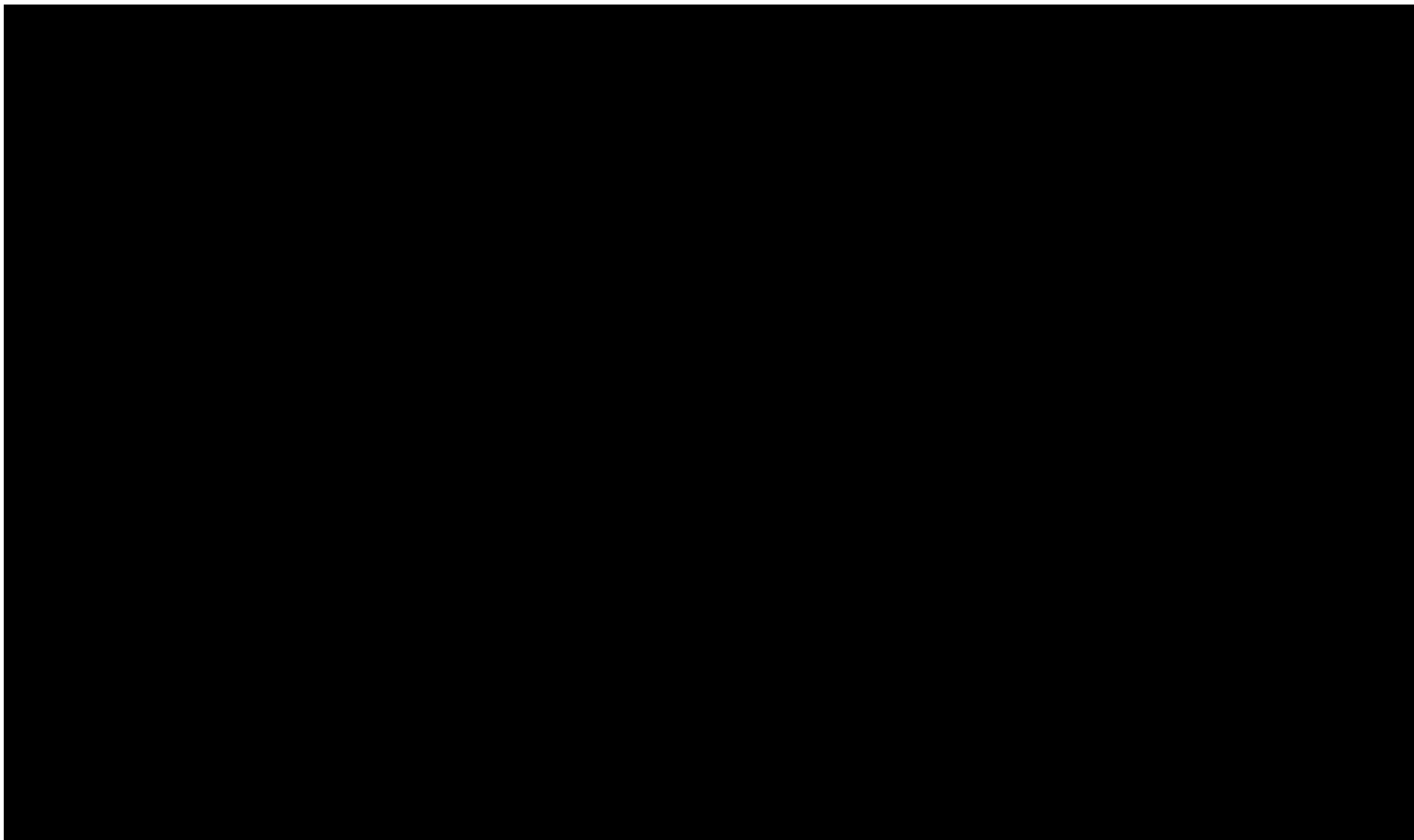


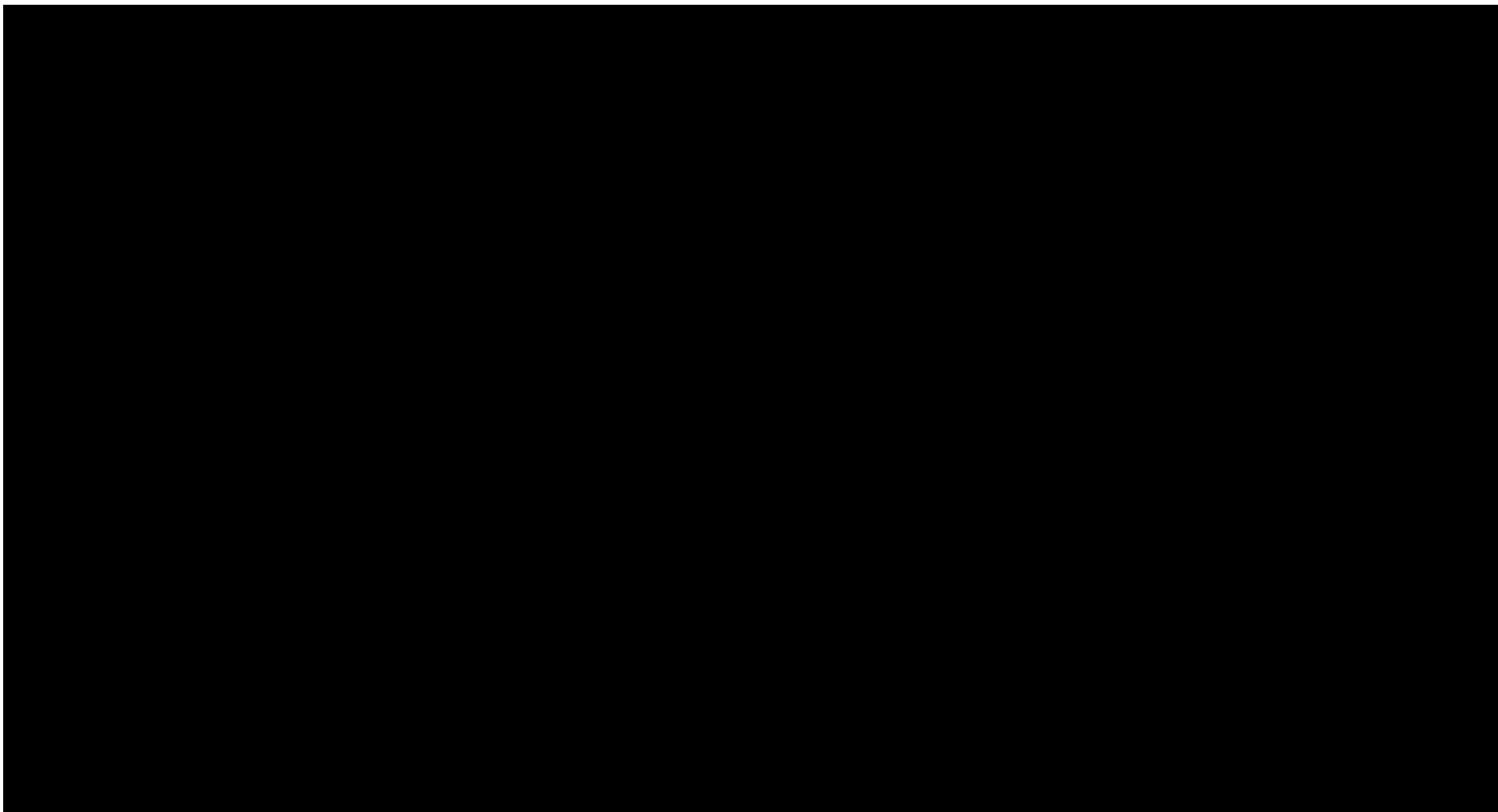


Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej





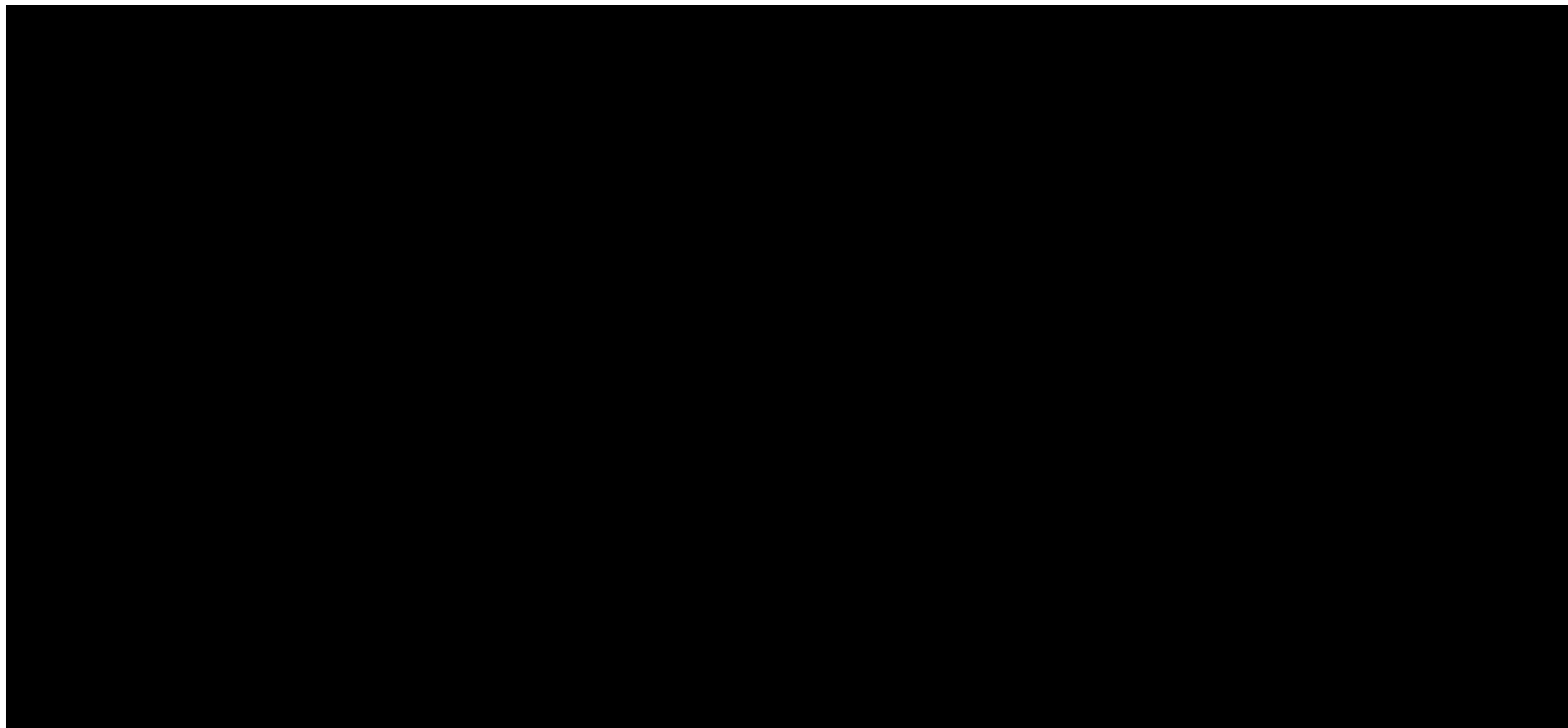


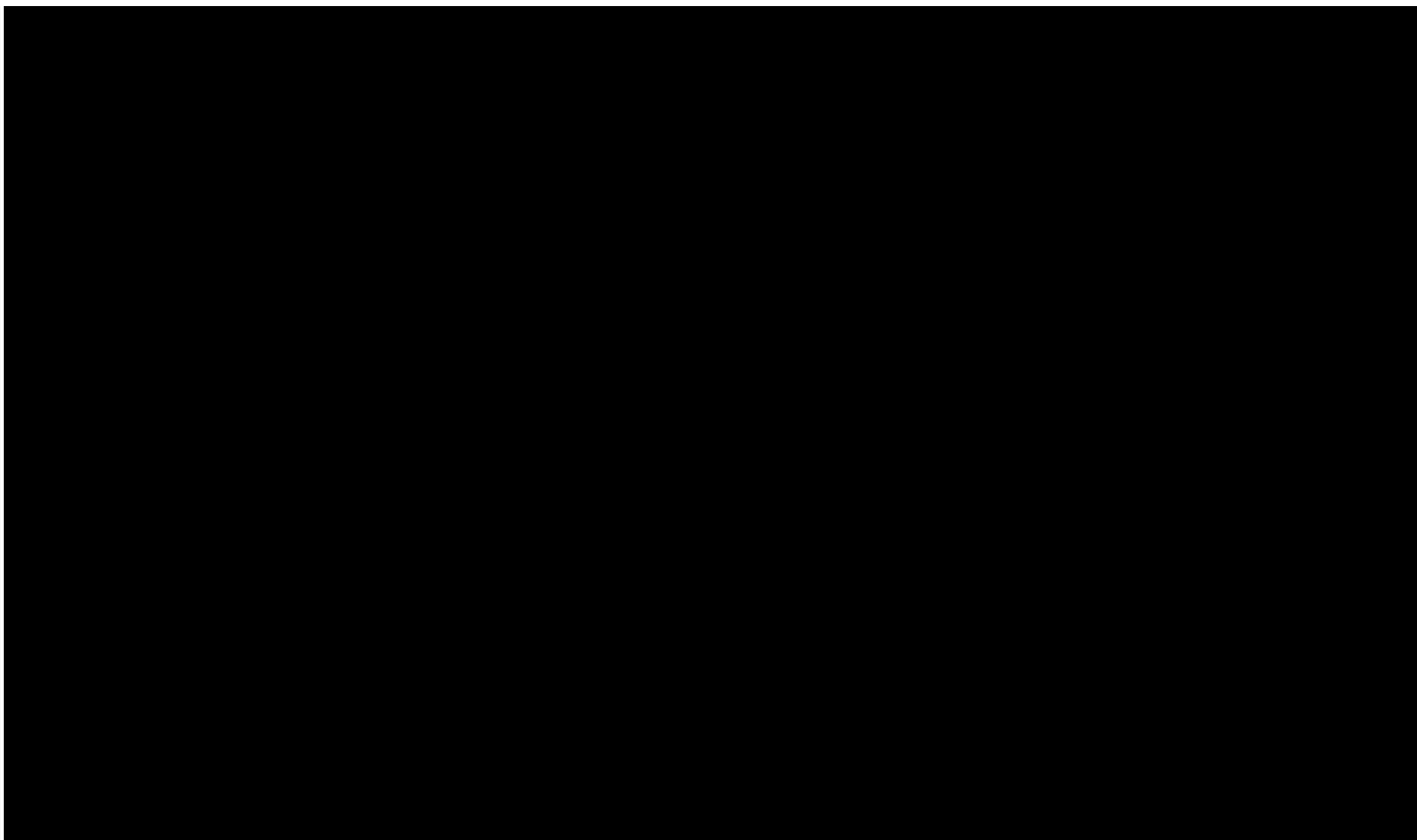


9.1.3. Tafa-Len vs Axicel

Tabela 88.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego





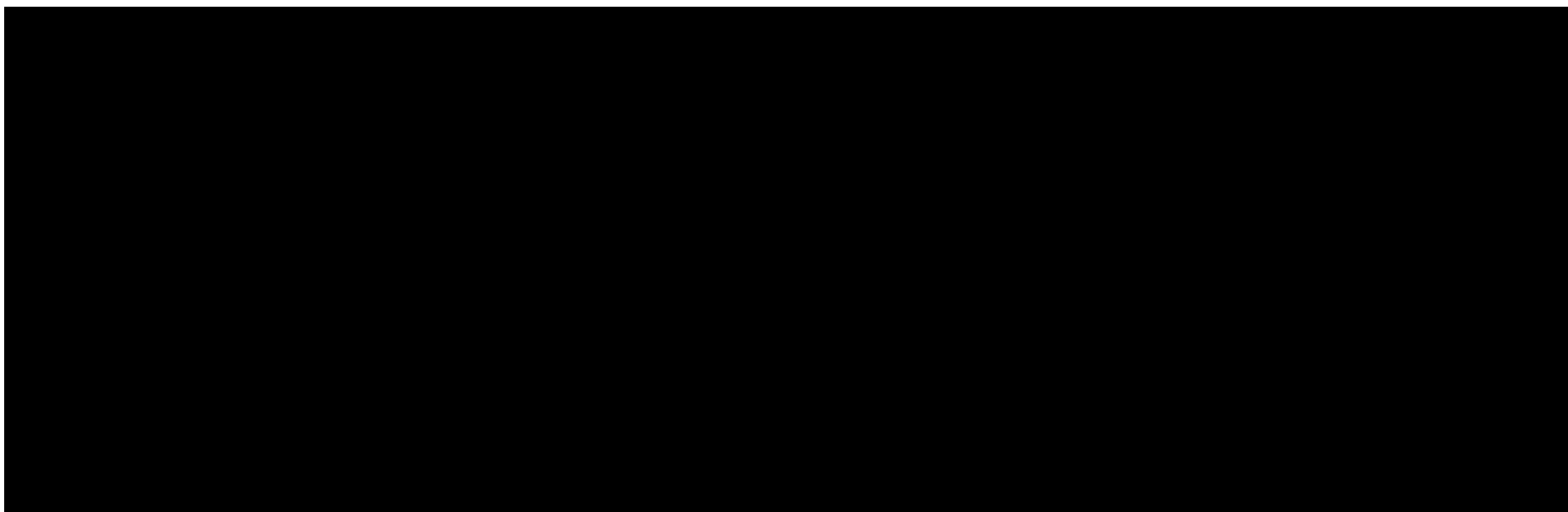
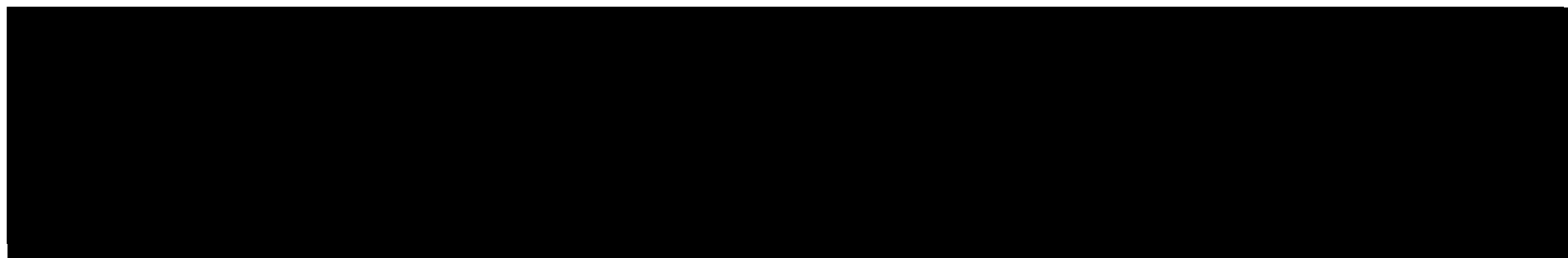
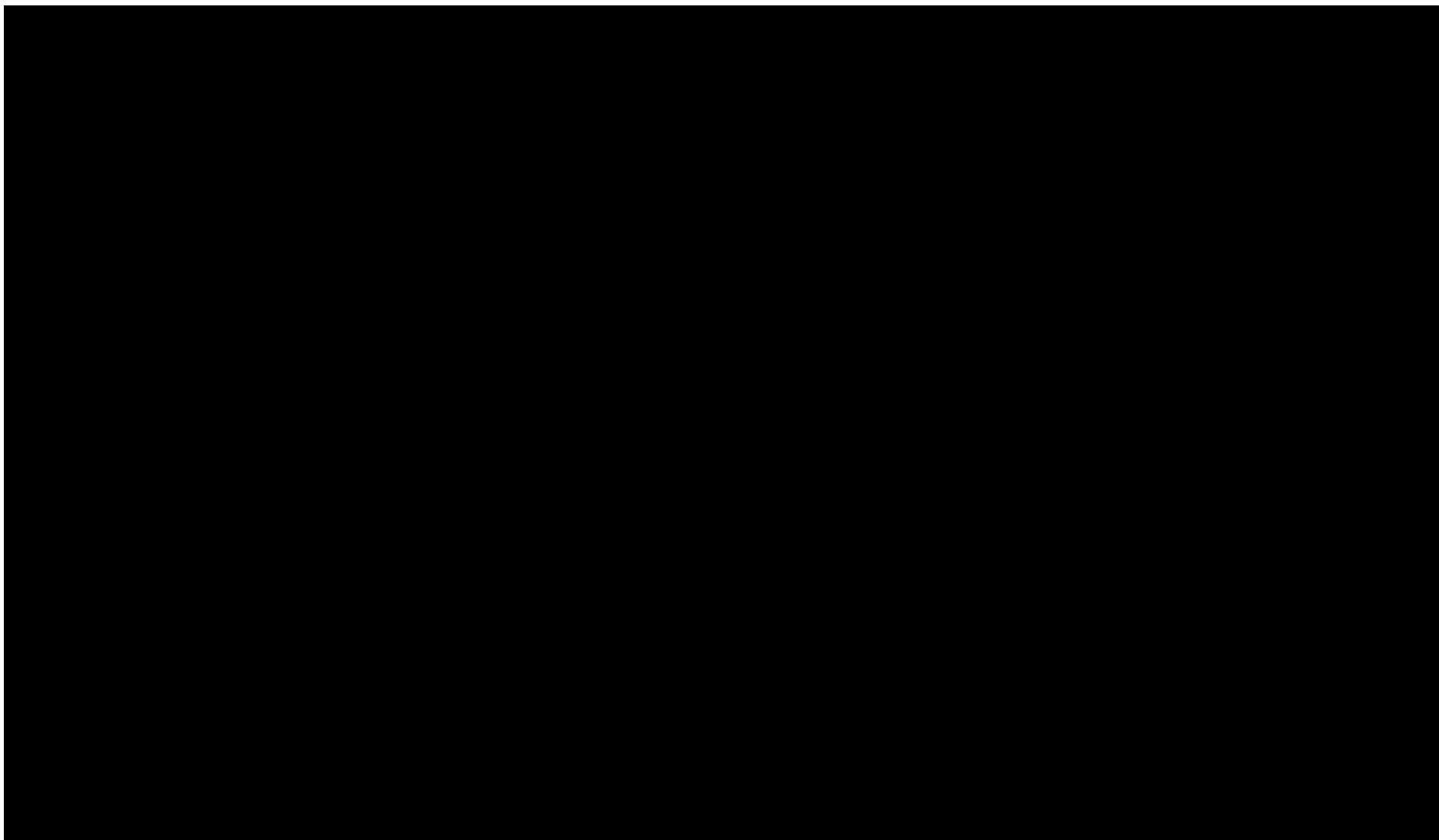
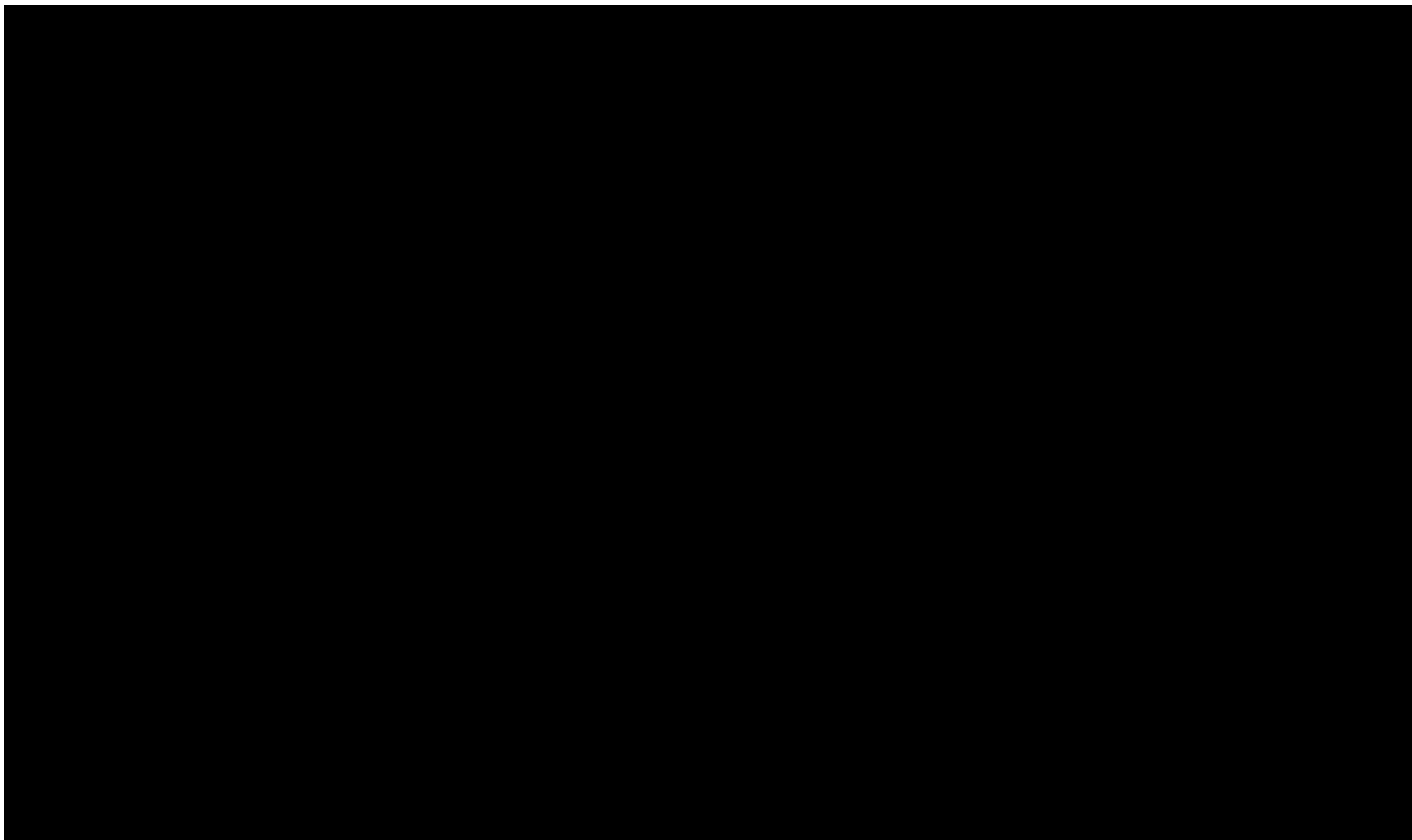


Tabela 89.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego







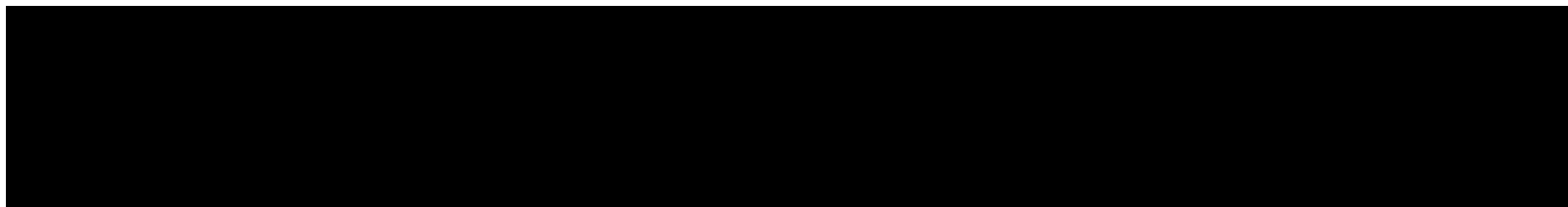
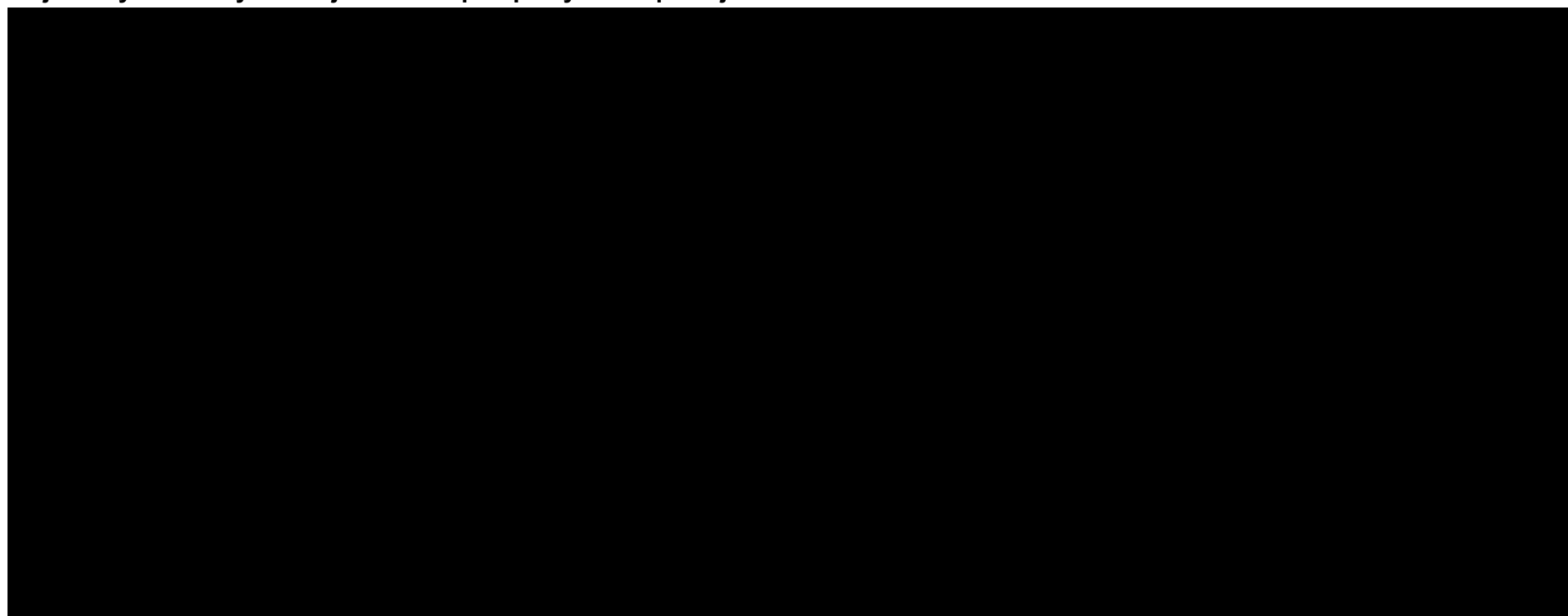
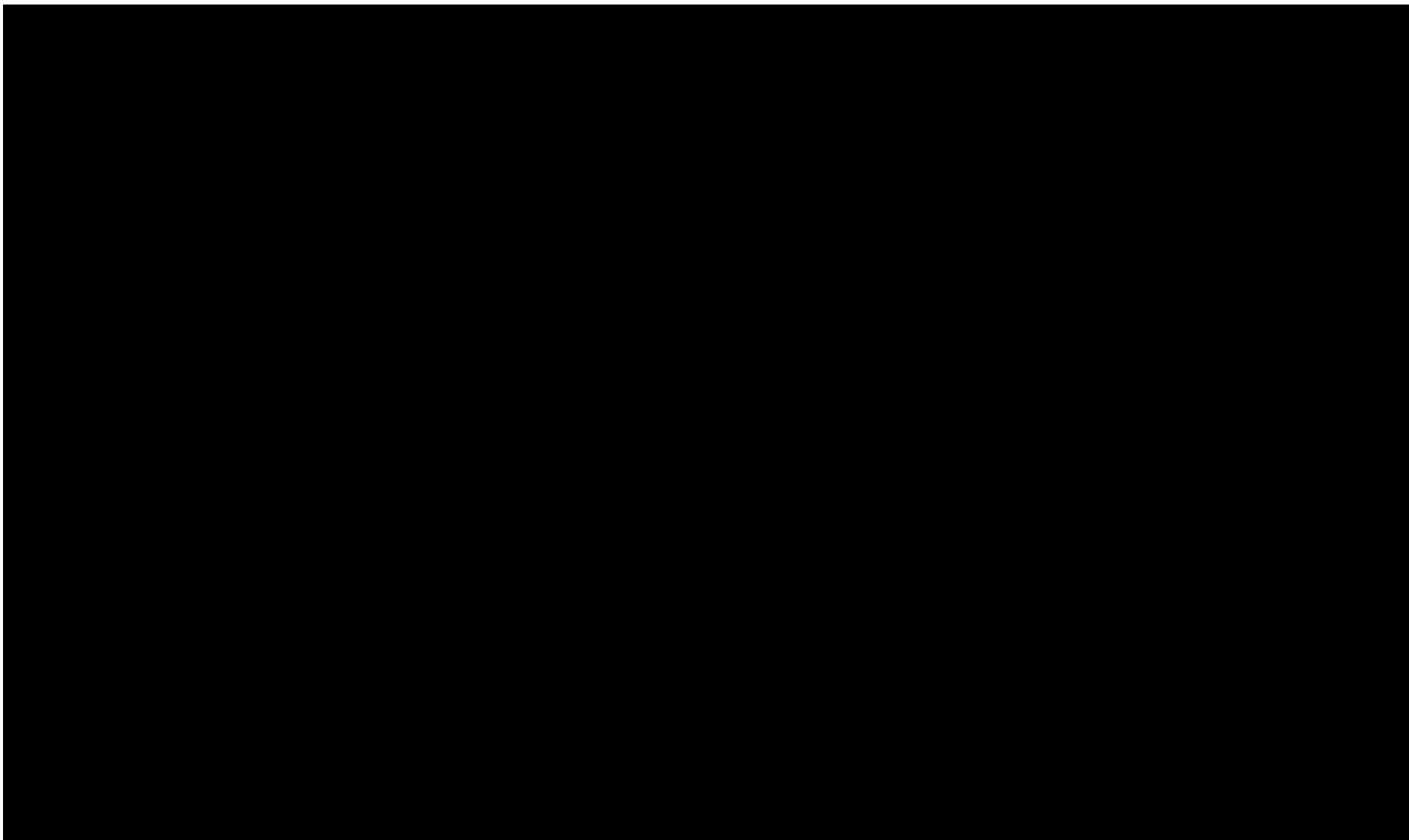


Tabela 90.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej





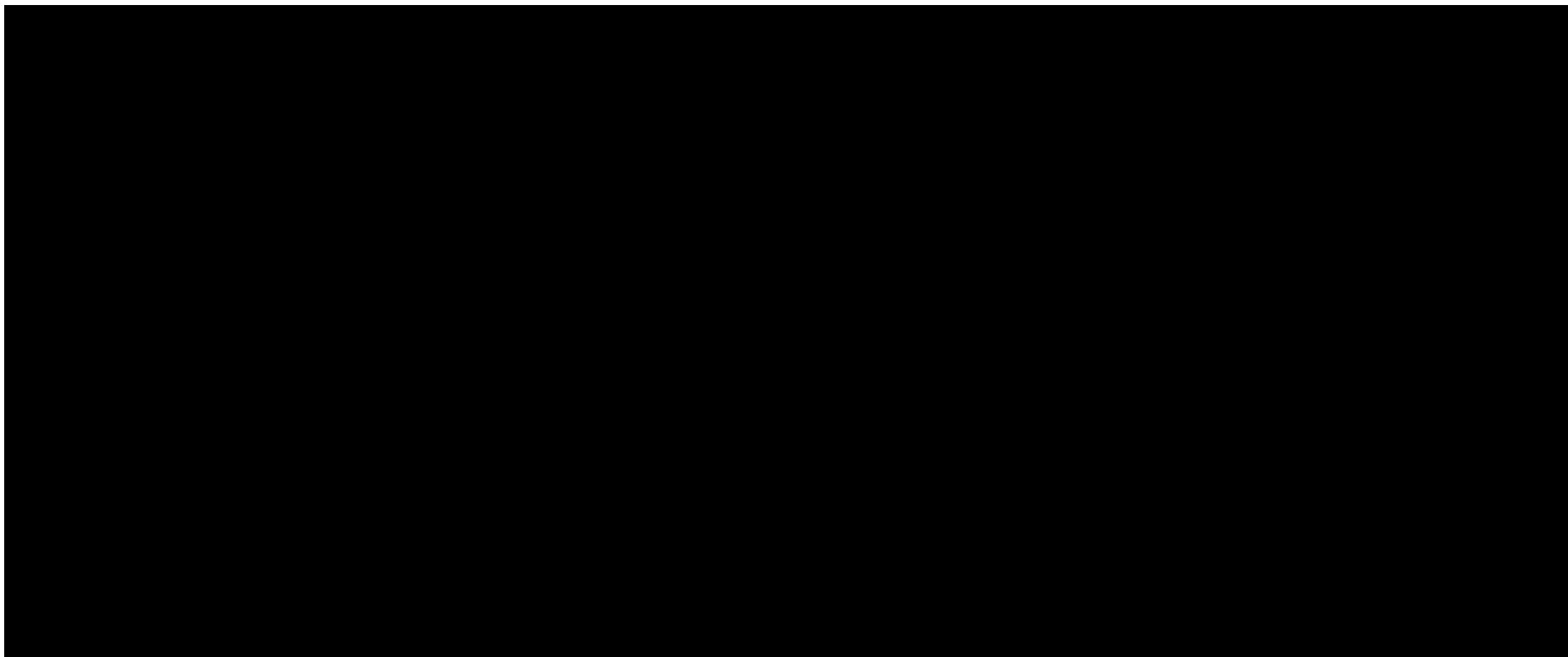
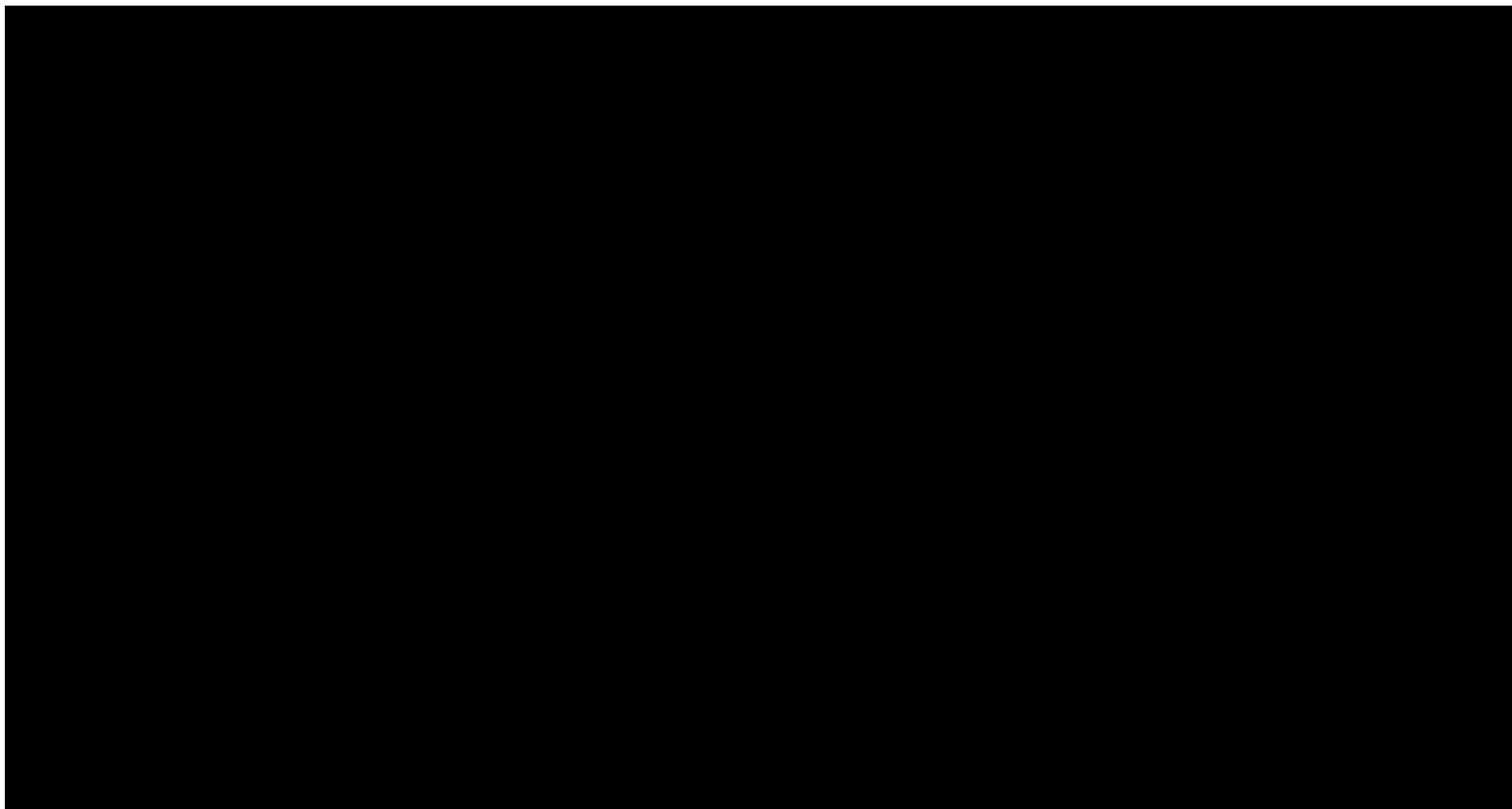
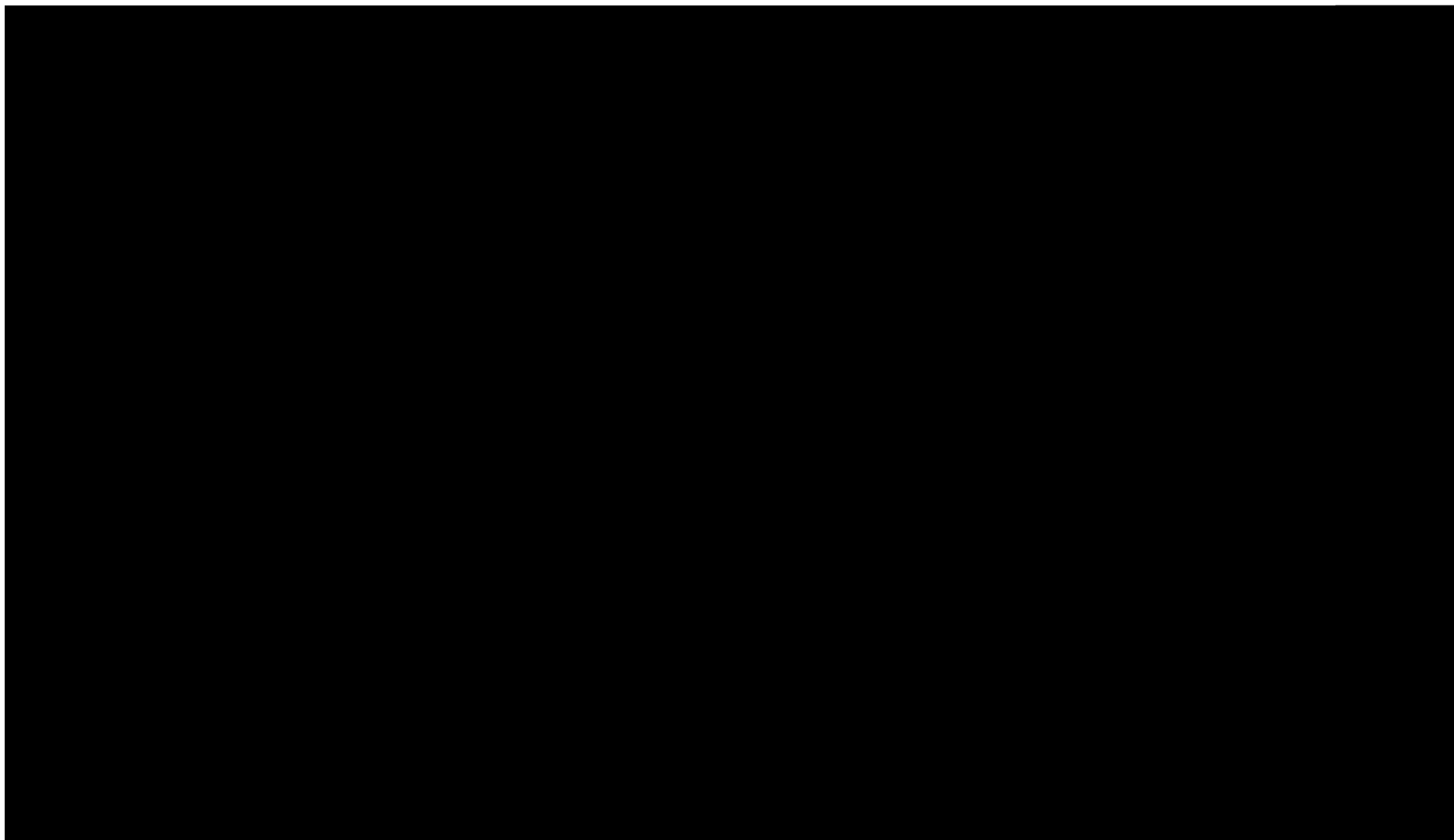
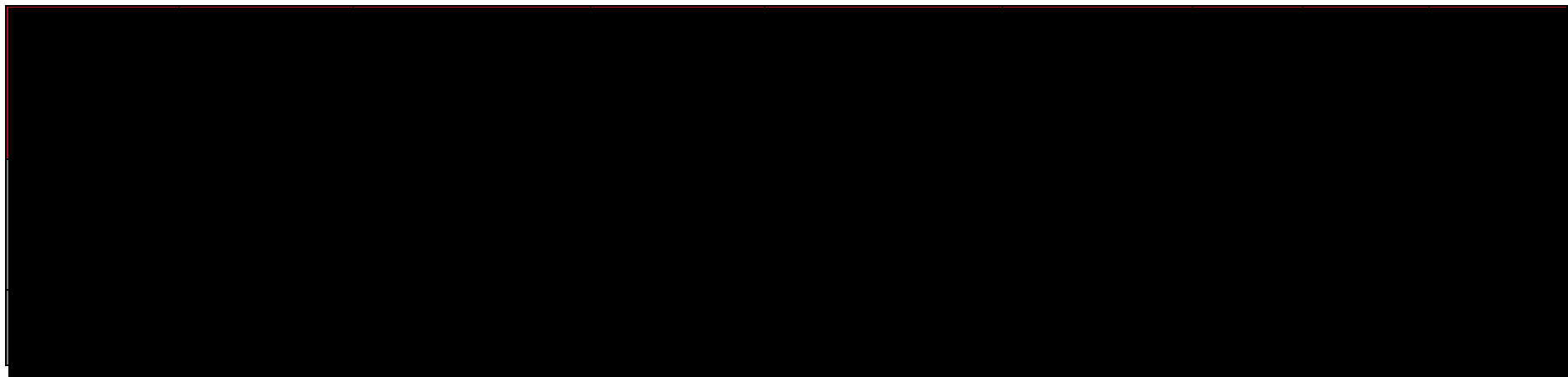


Tabela 91.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej



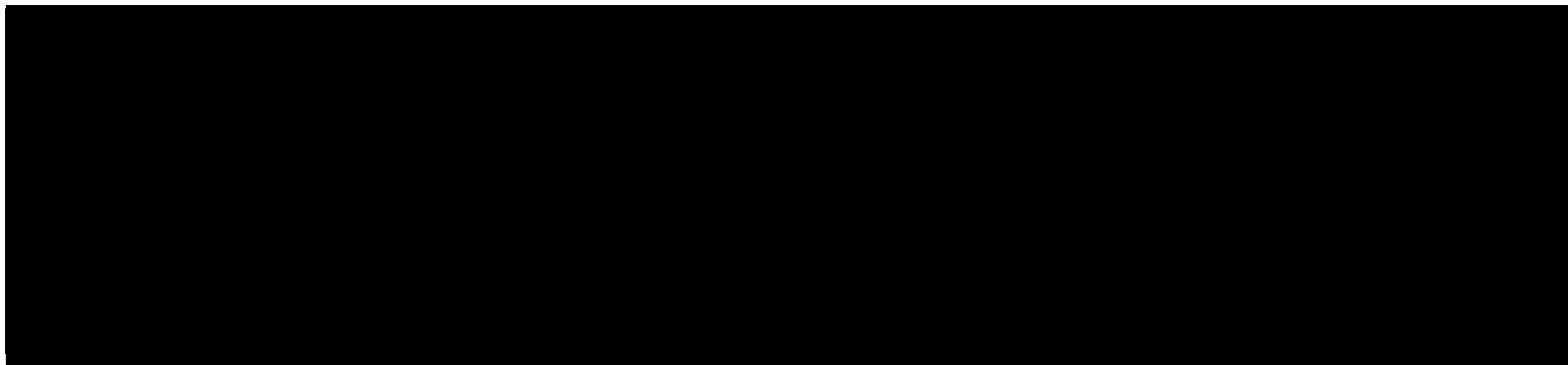


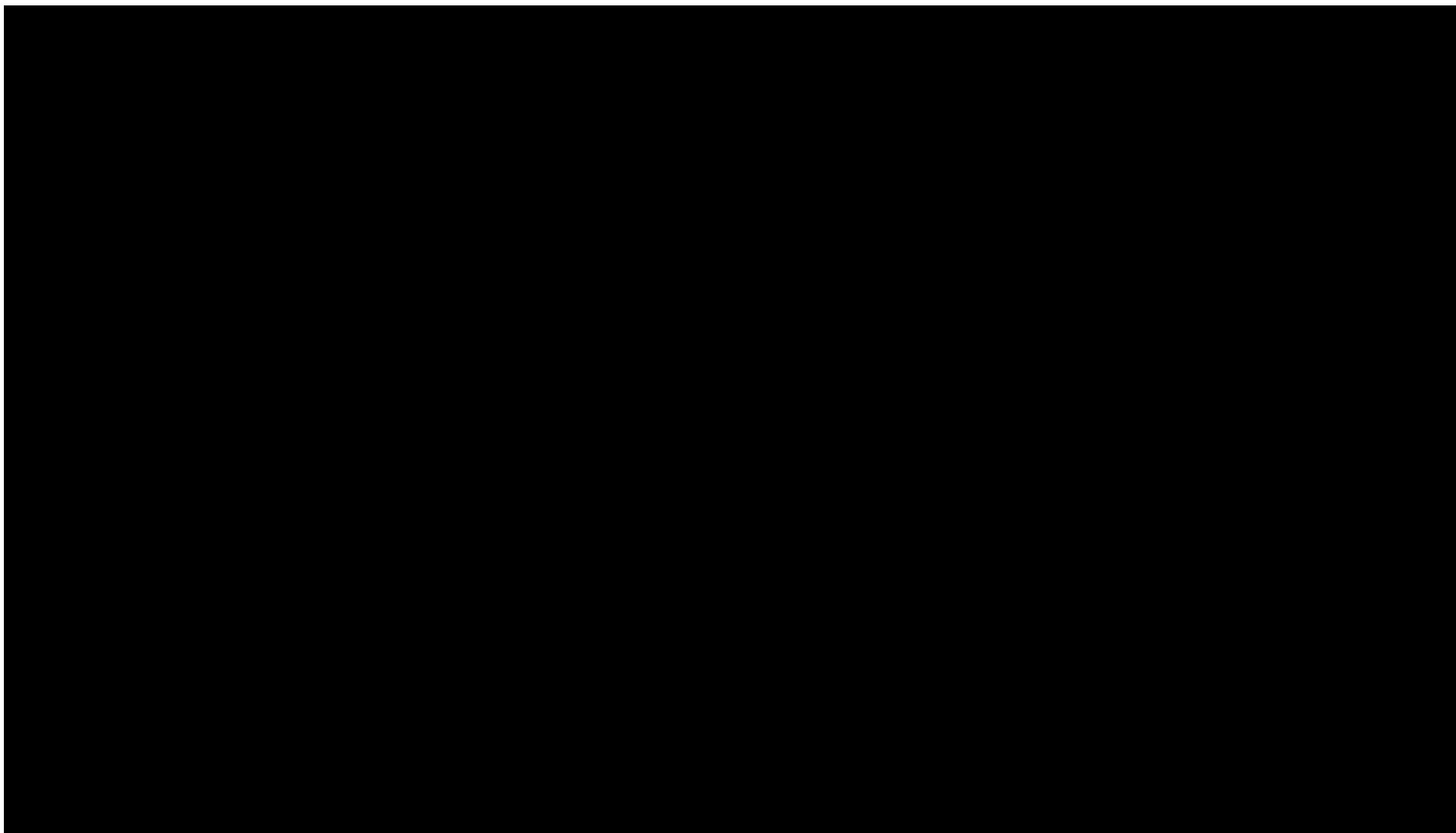


9.1.4. Tafa-Len vs Tisacel

Tabela 92.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







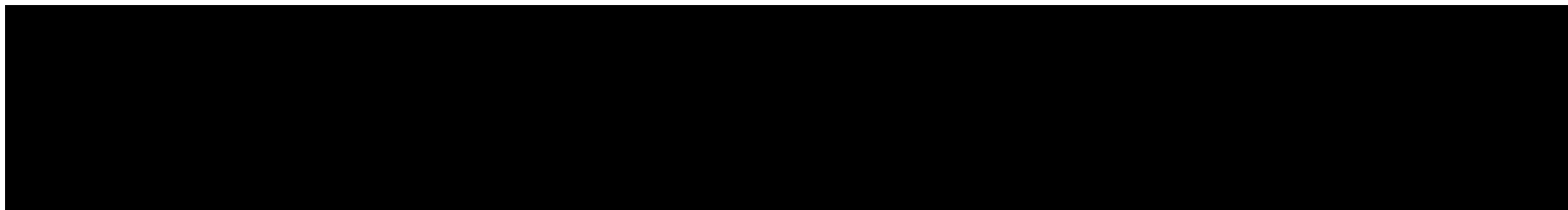
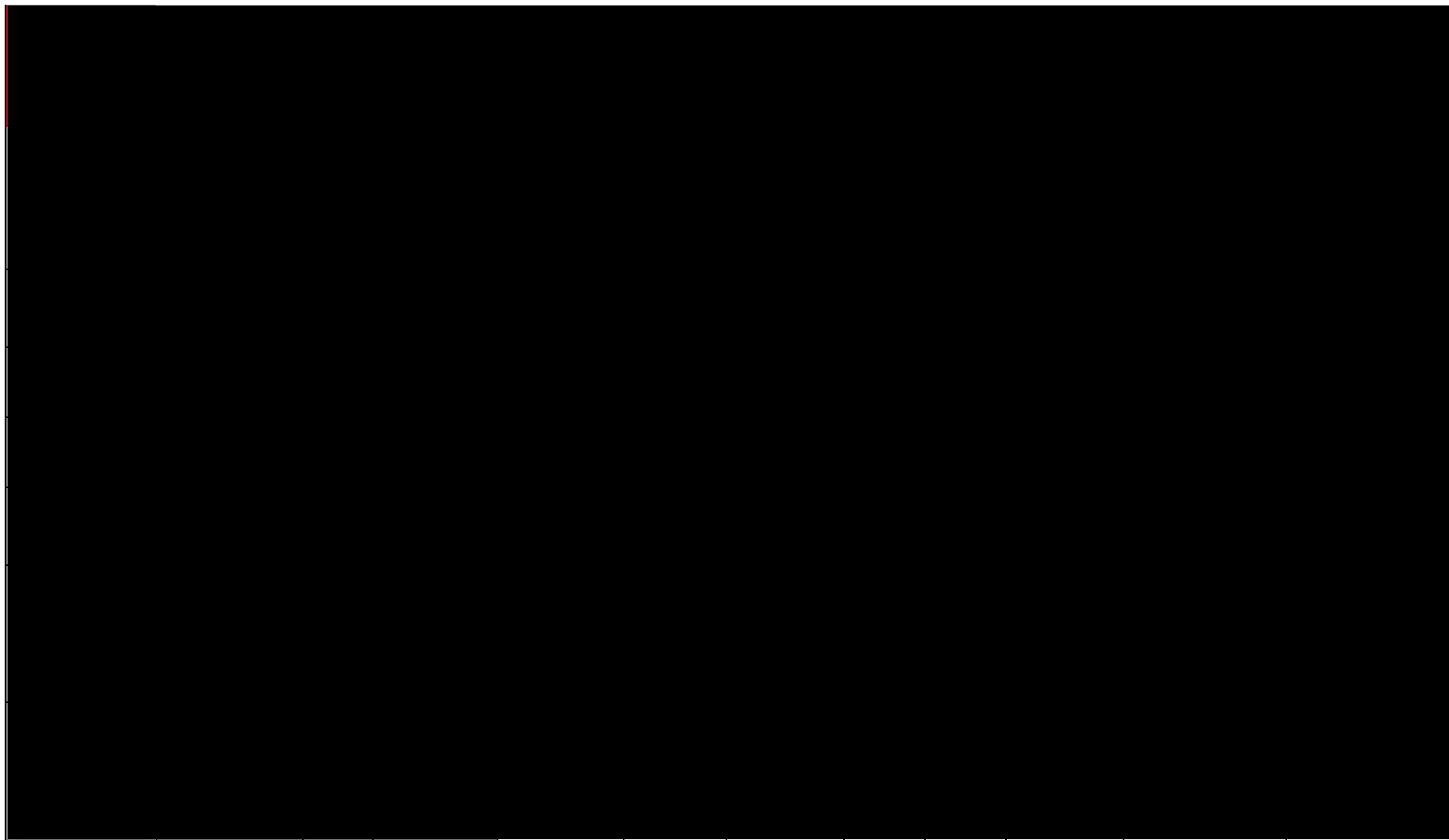


Tabela 93.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



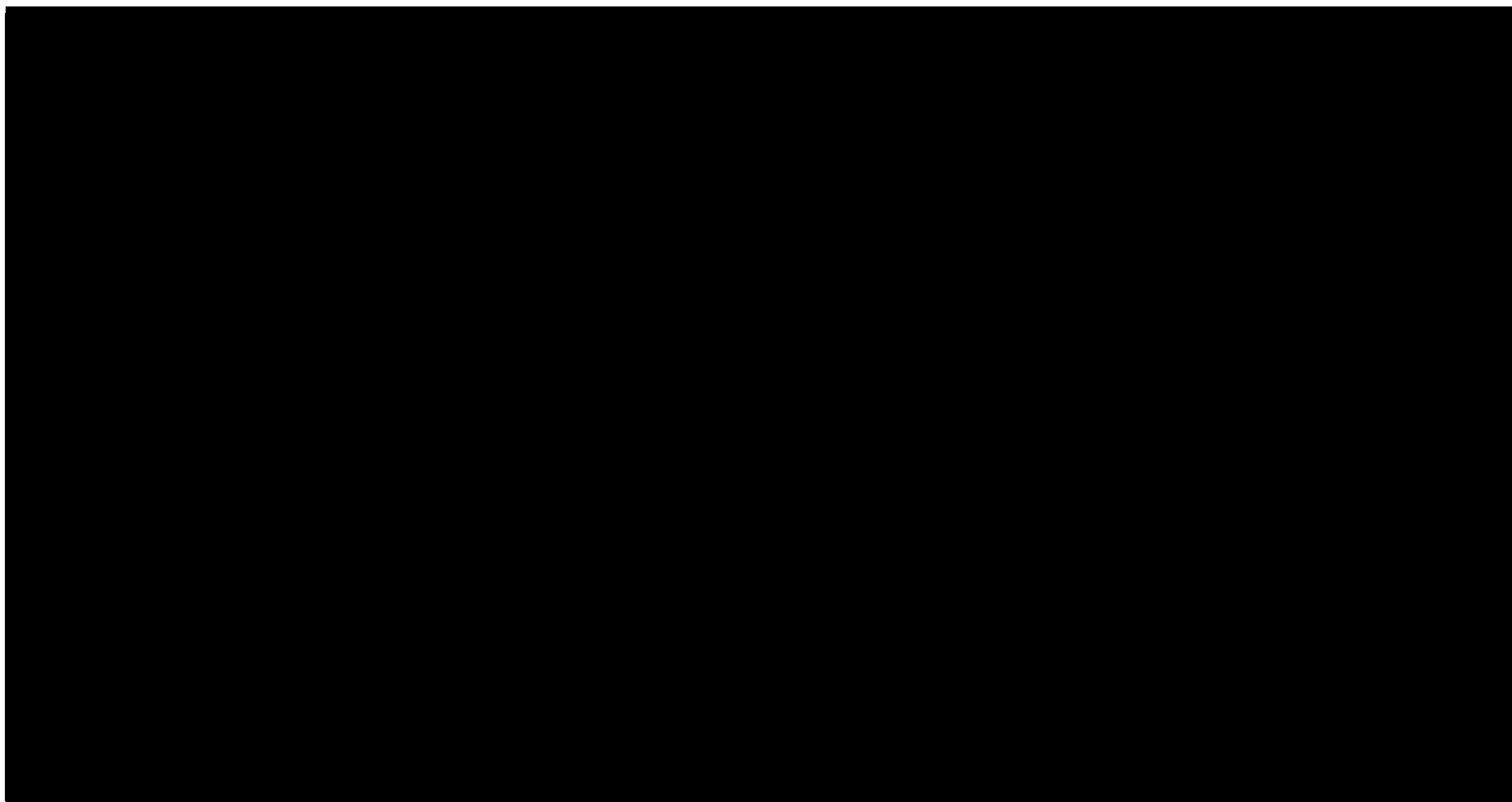
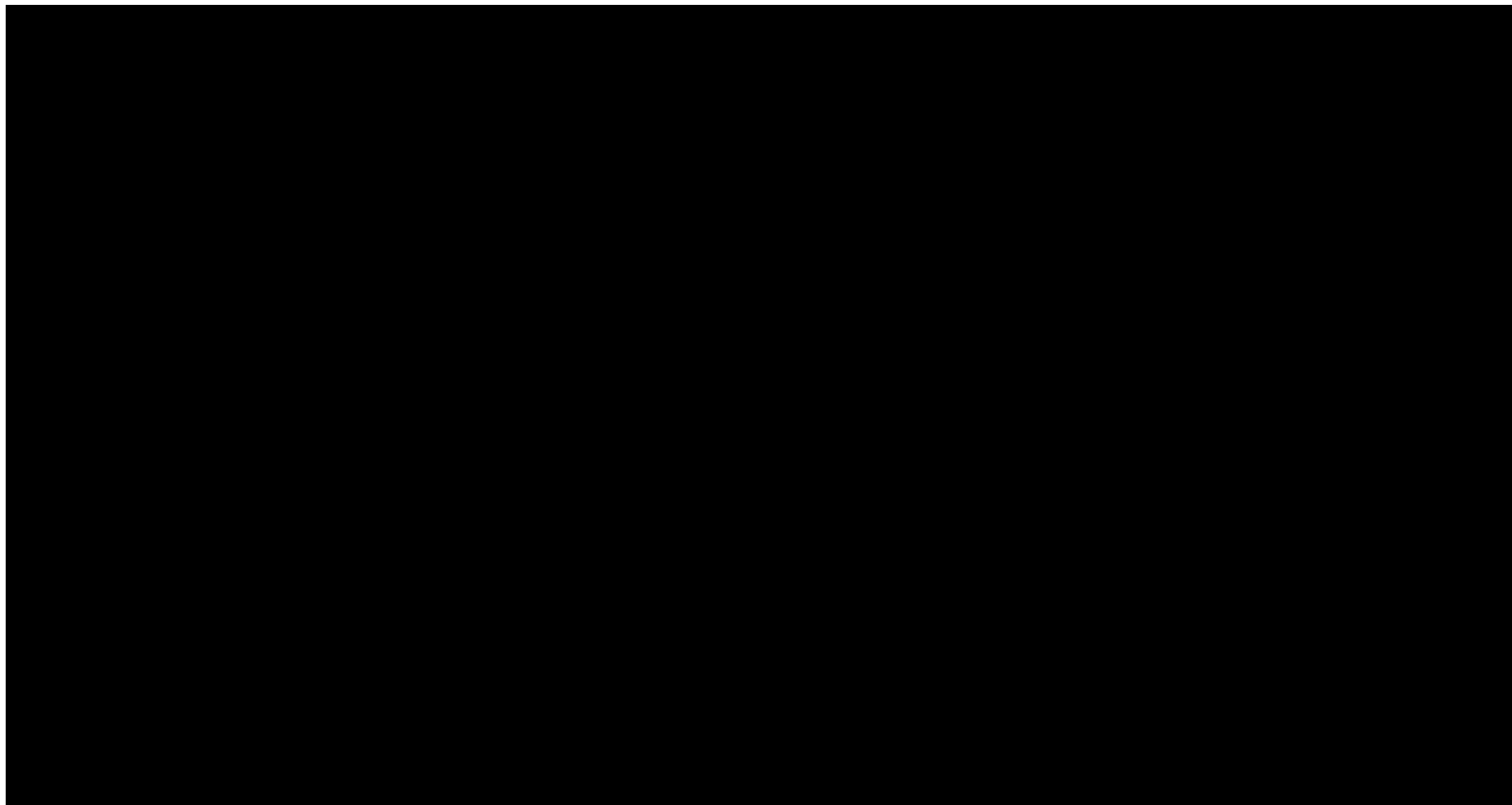


Tabela 94.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



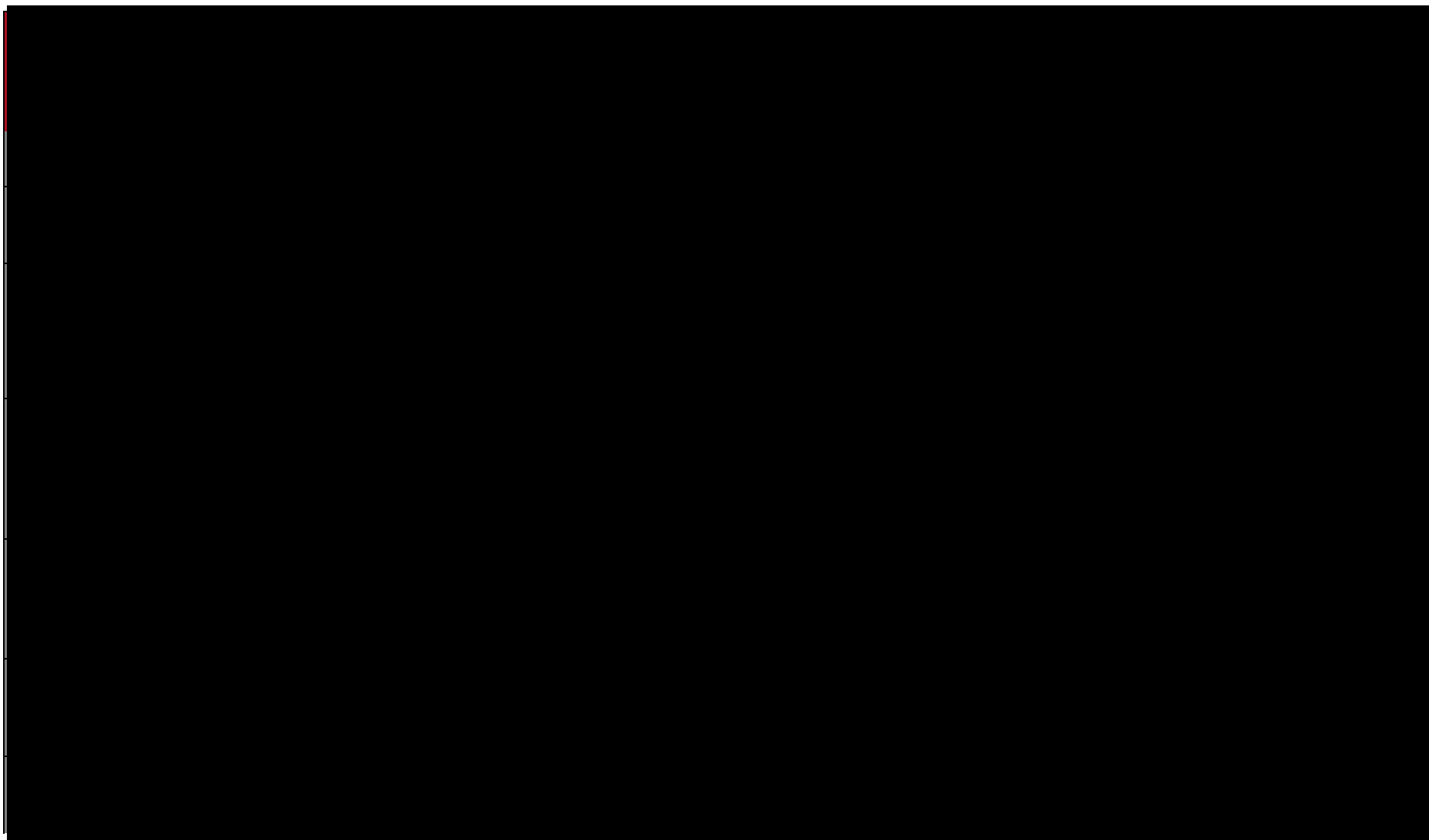
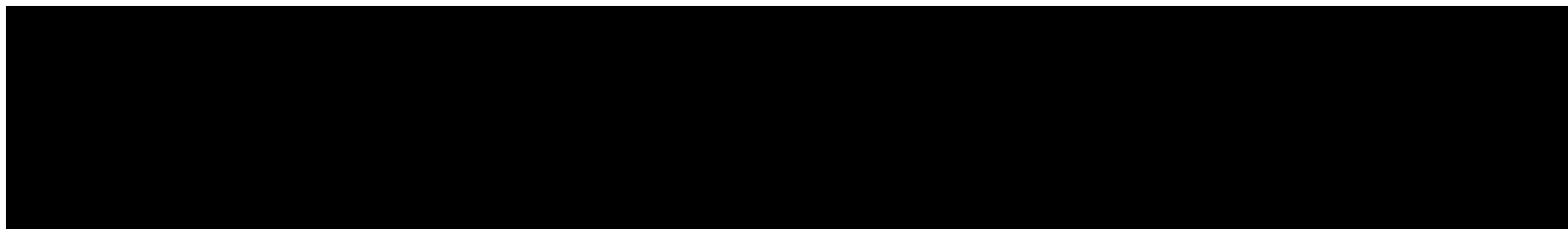
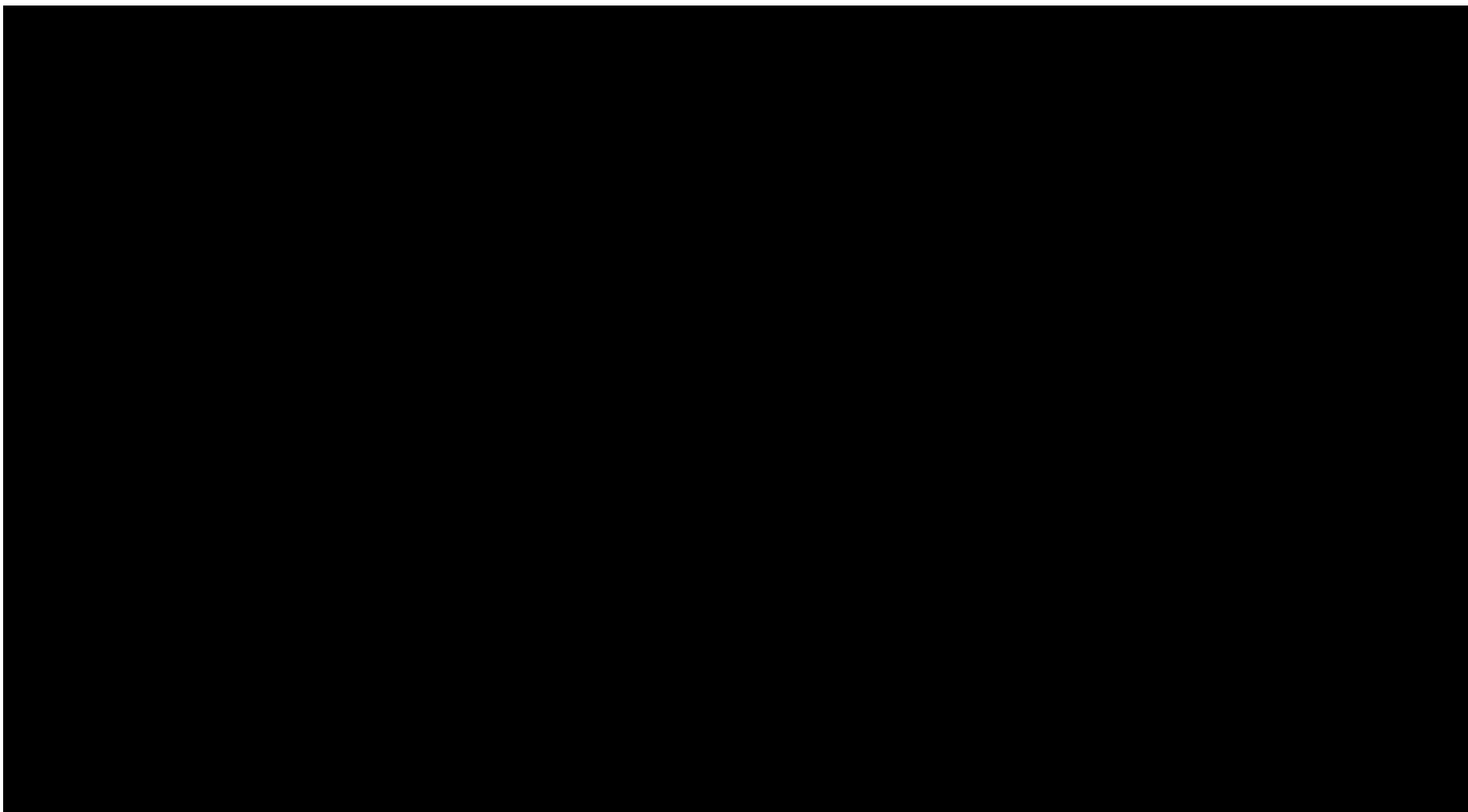




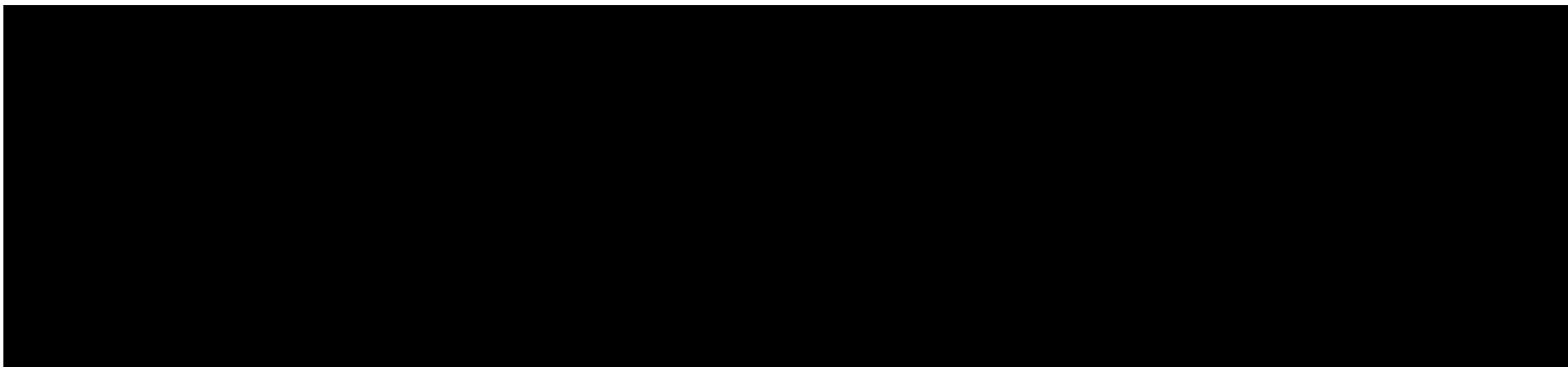
Tabela 95.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej





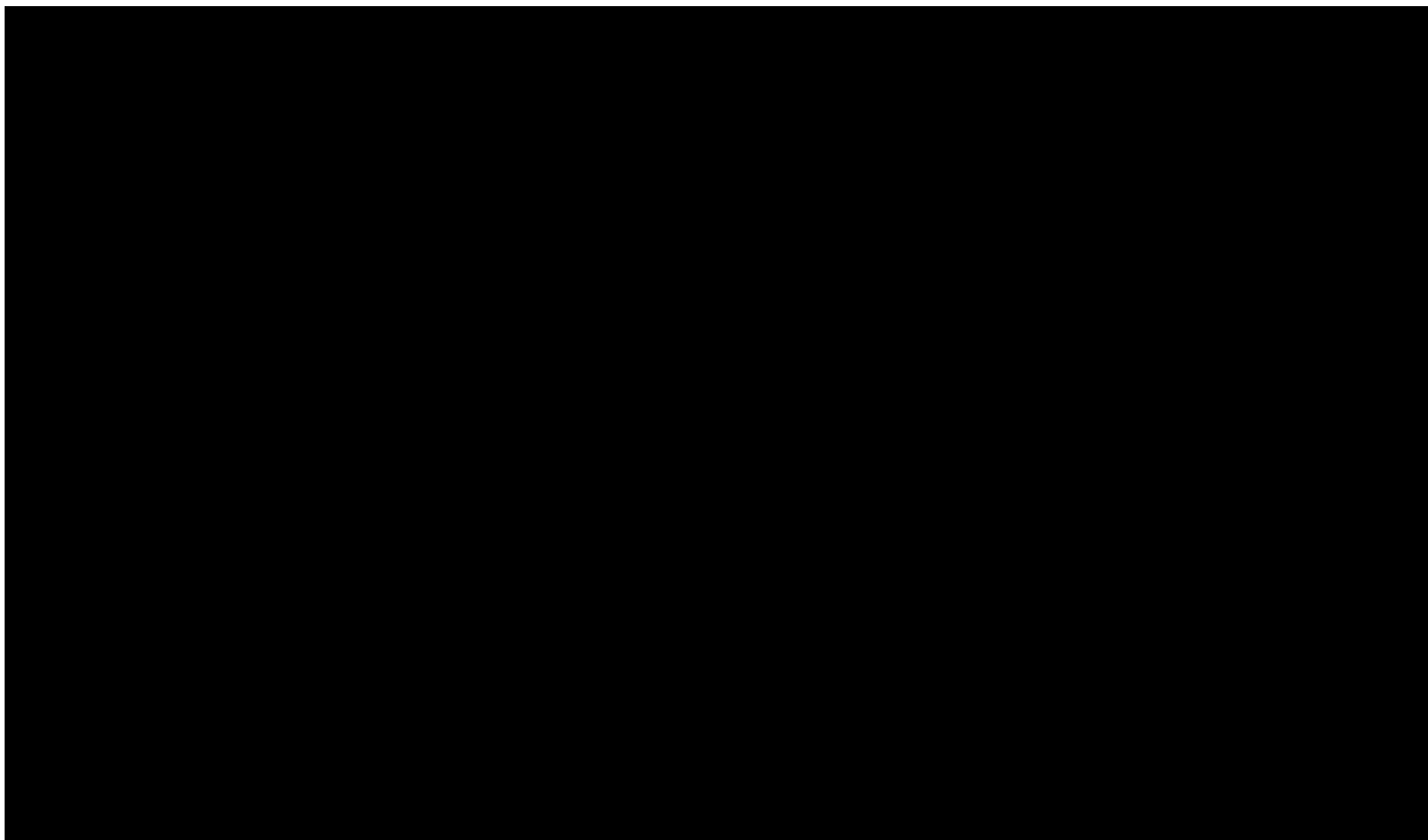


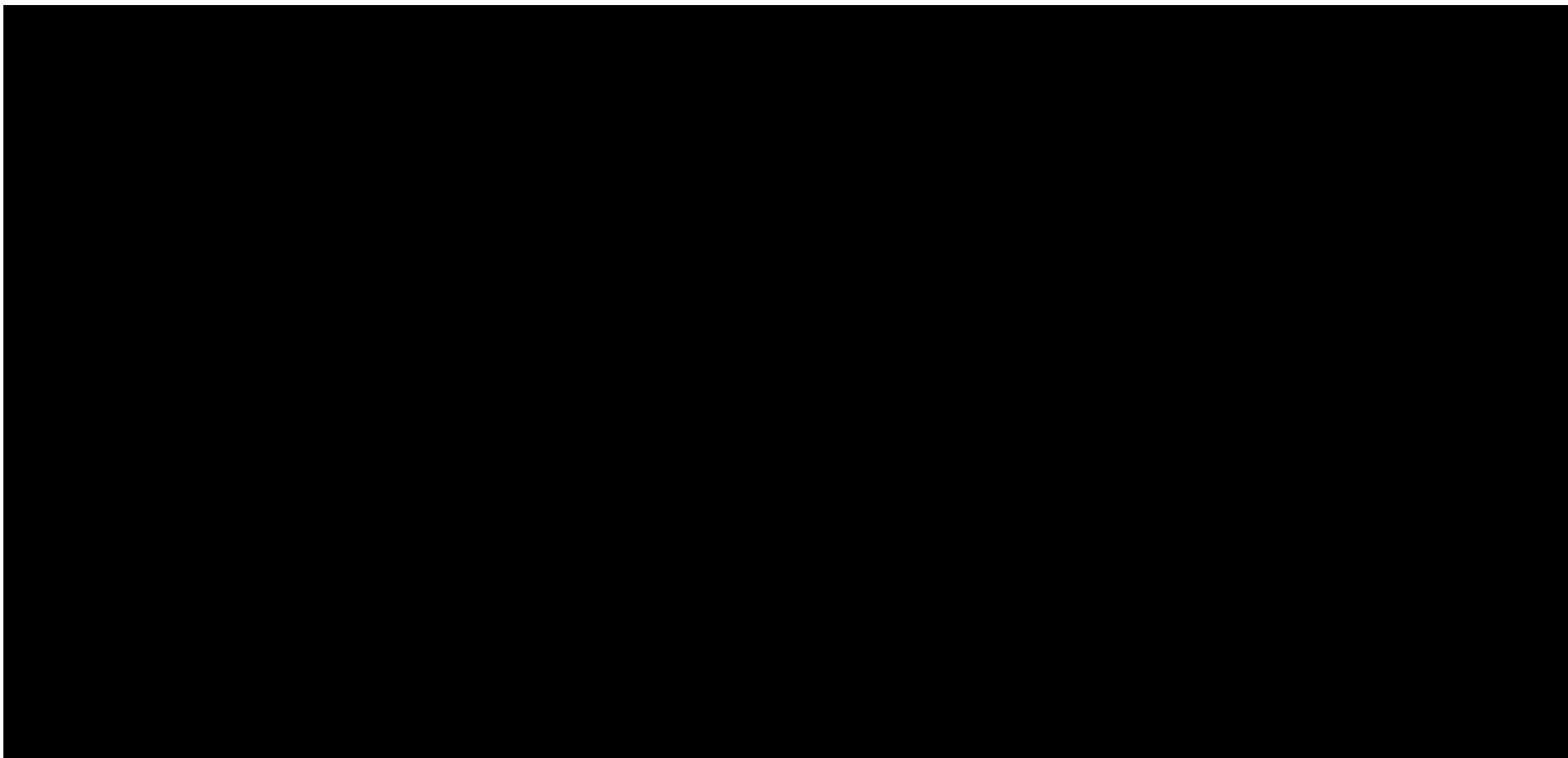


9.1.5. Tafa-Len vs GLOF

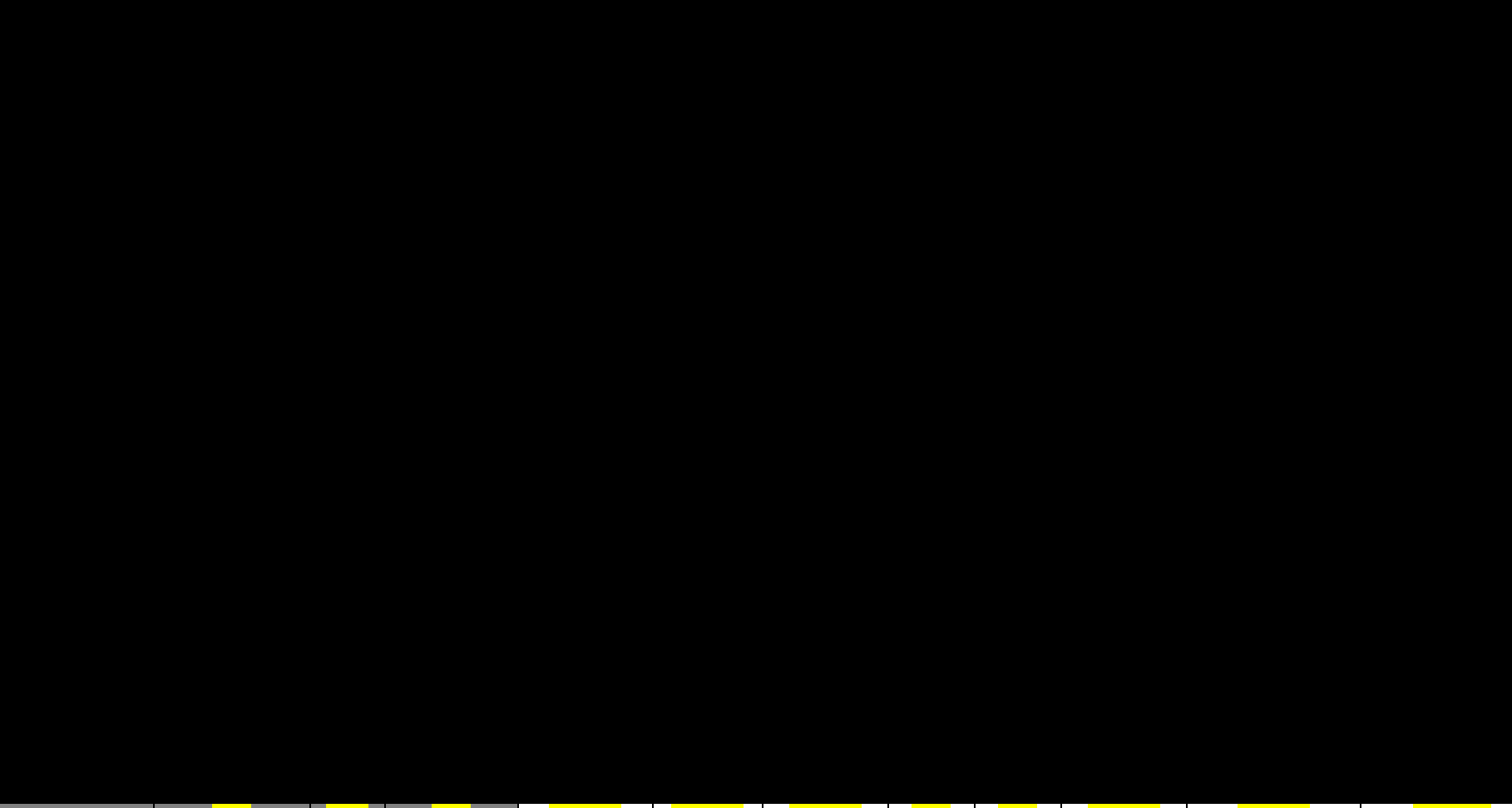
Tabela 96.

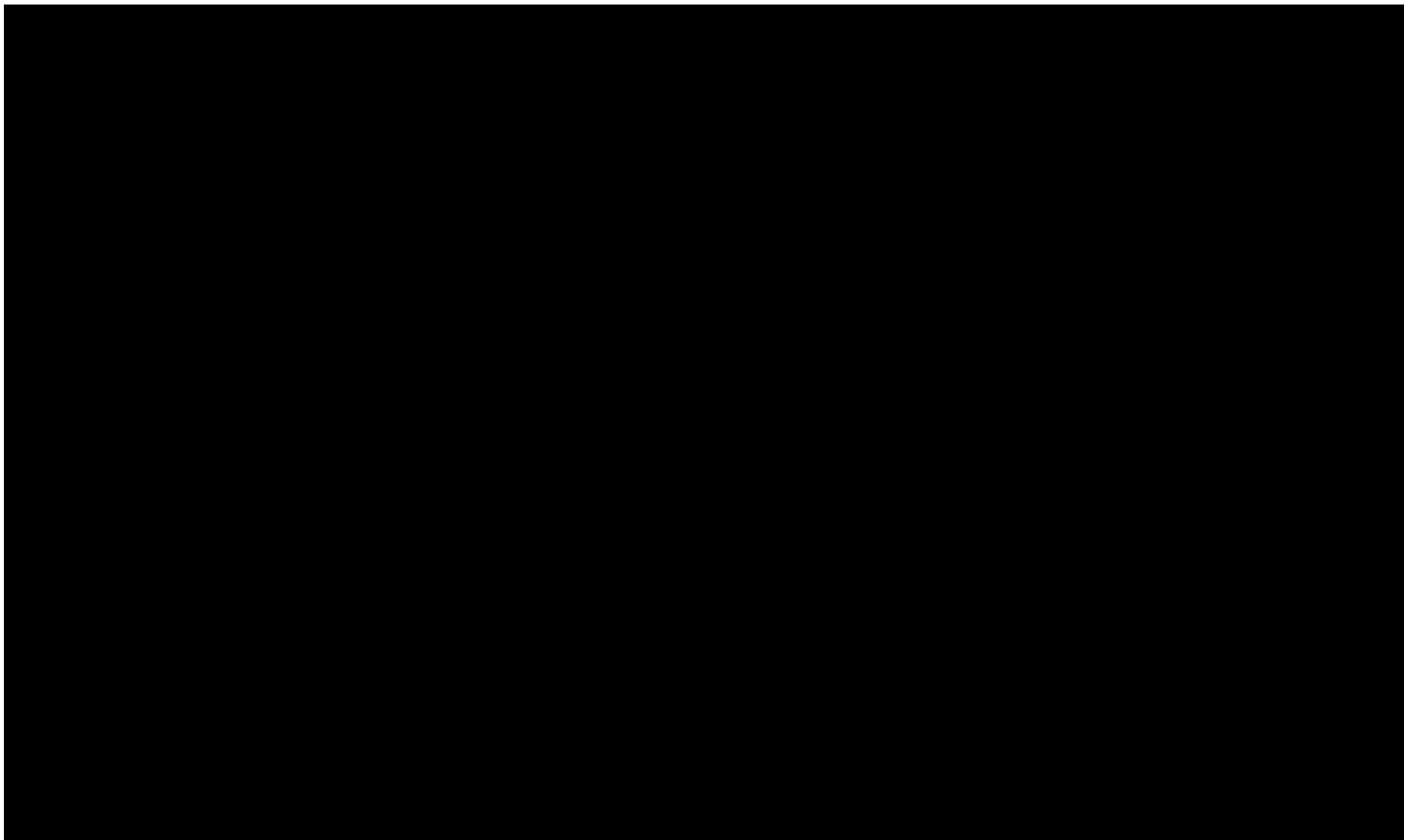
Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego





Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego





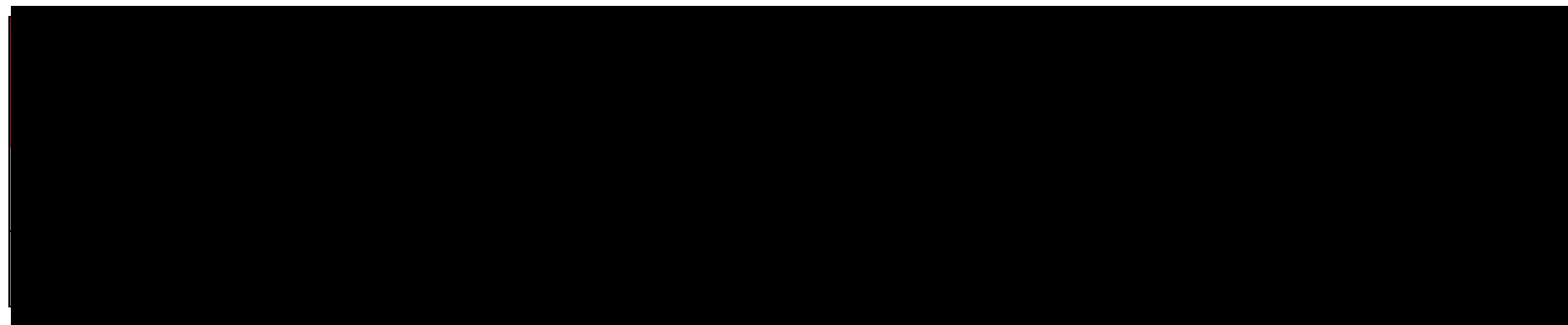
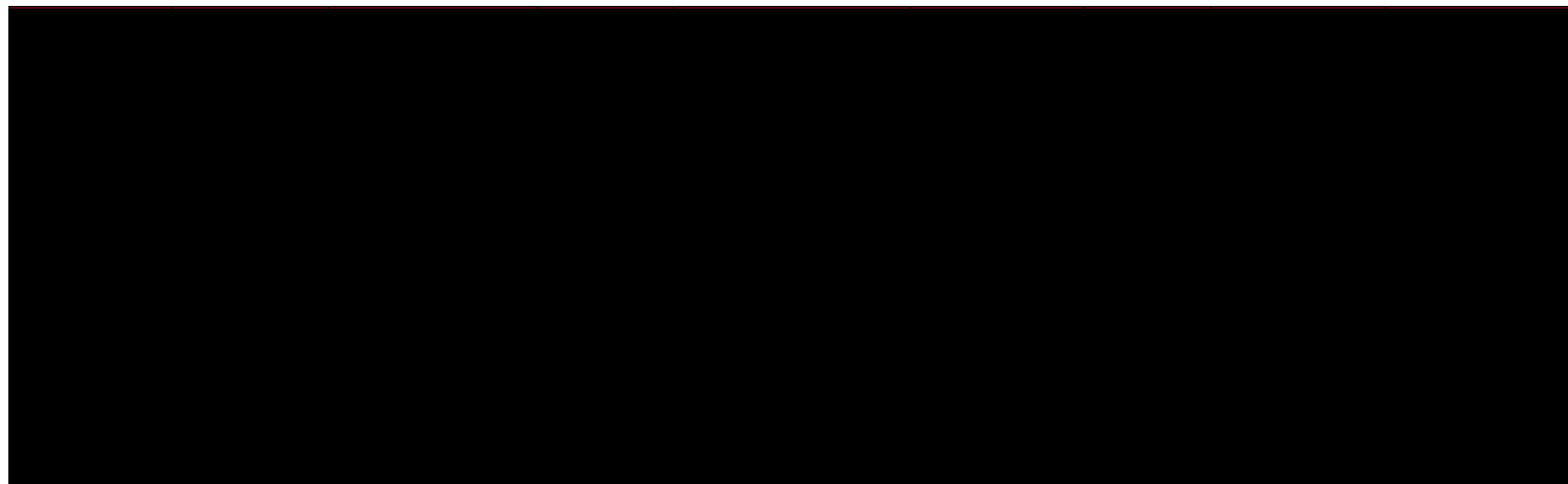
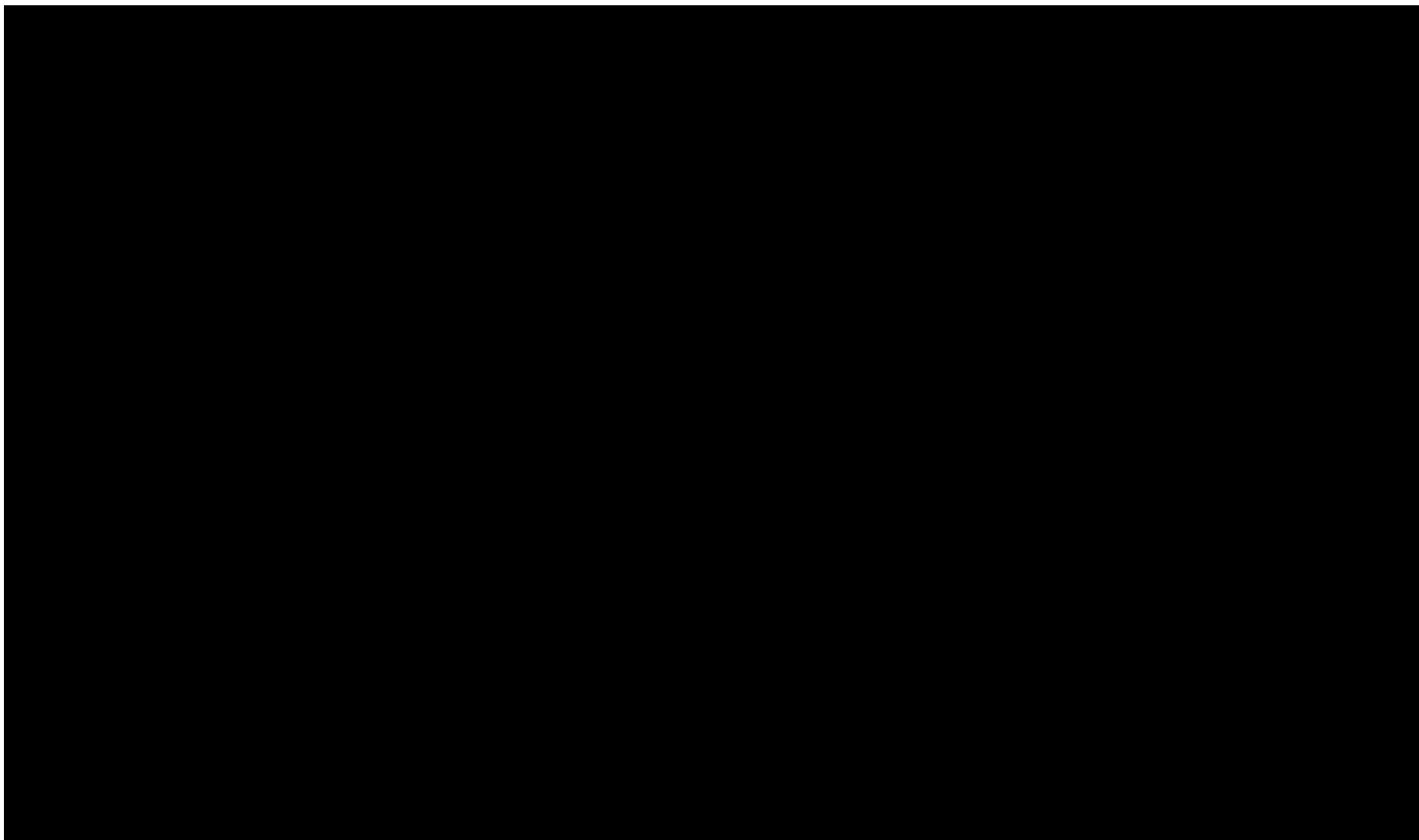


Tabela 98.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej





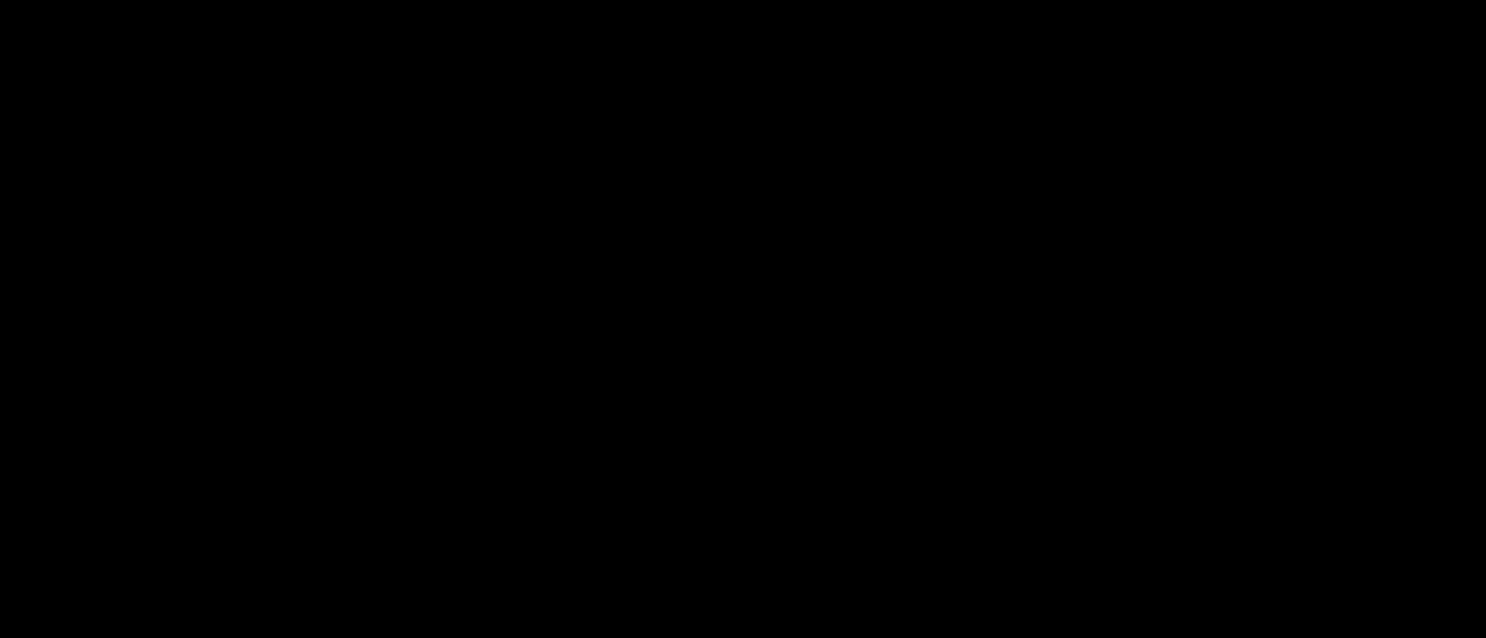
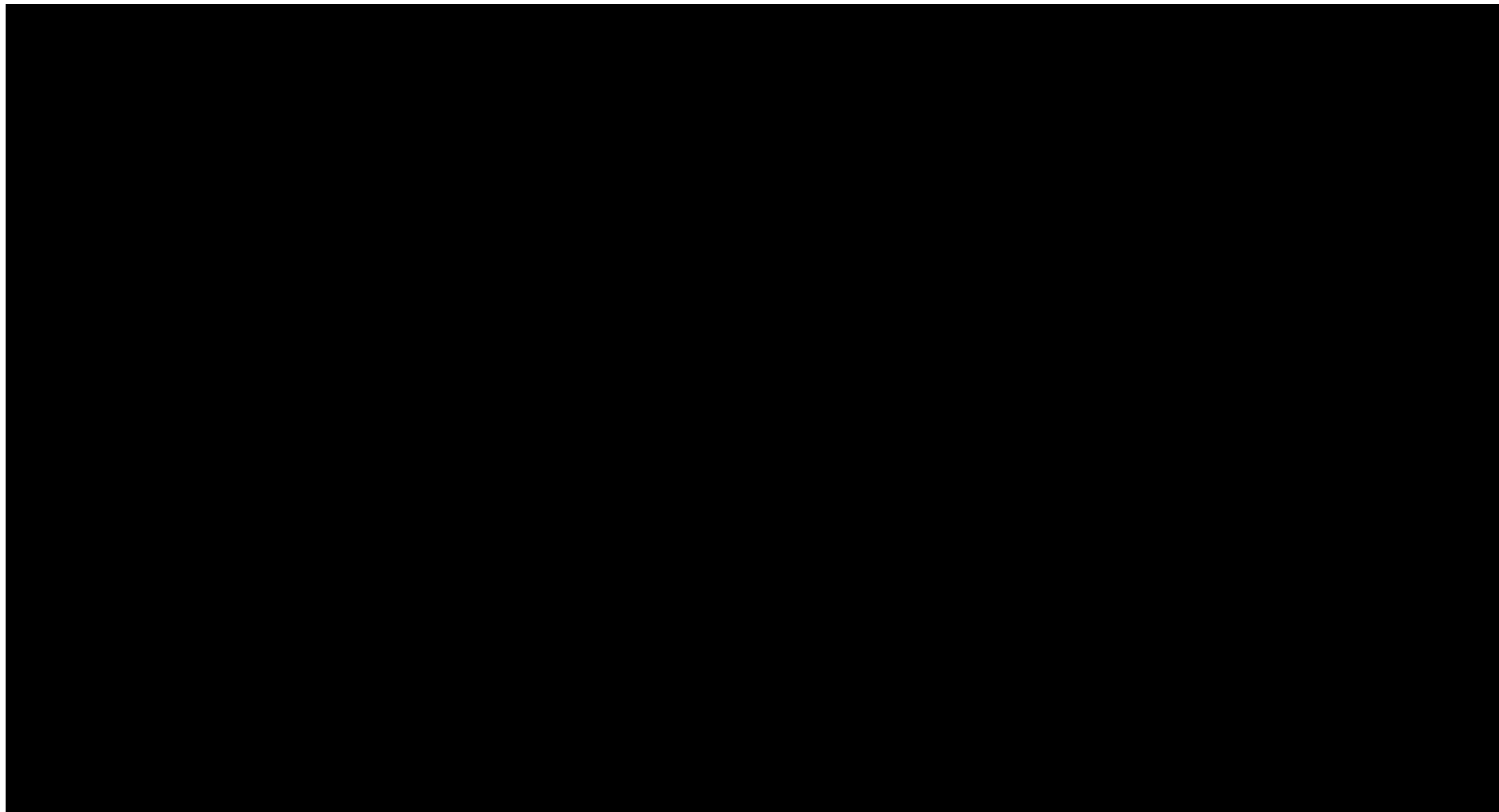
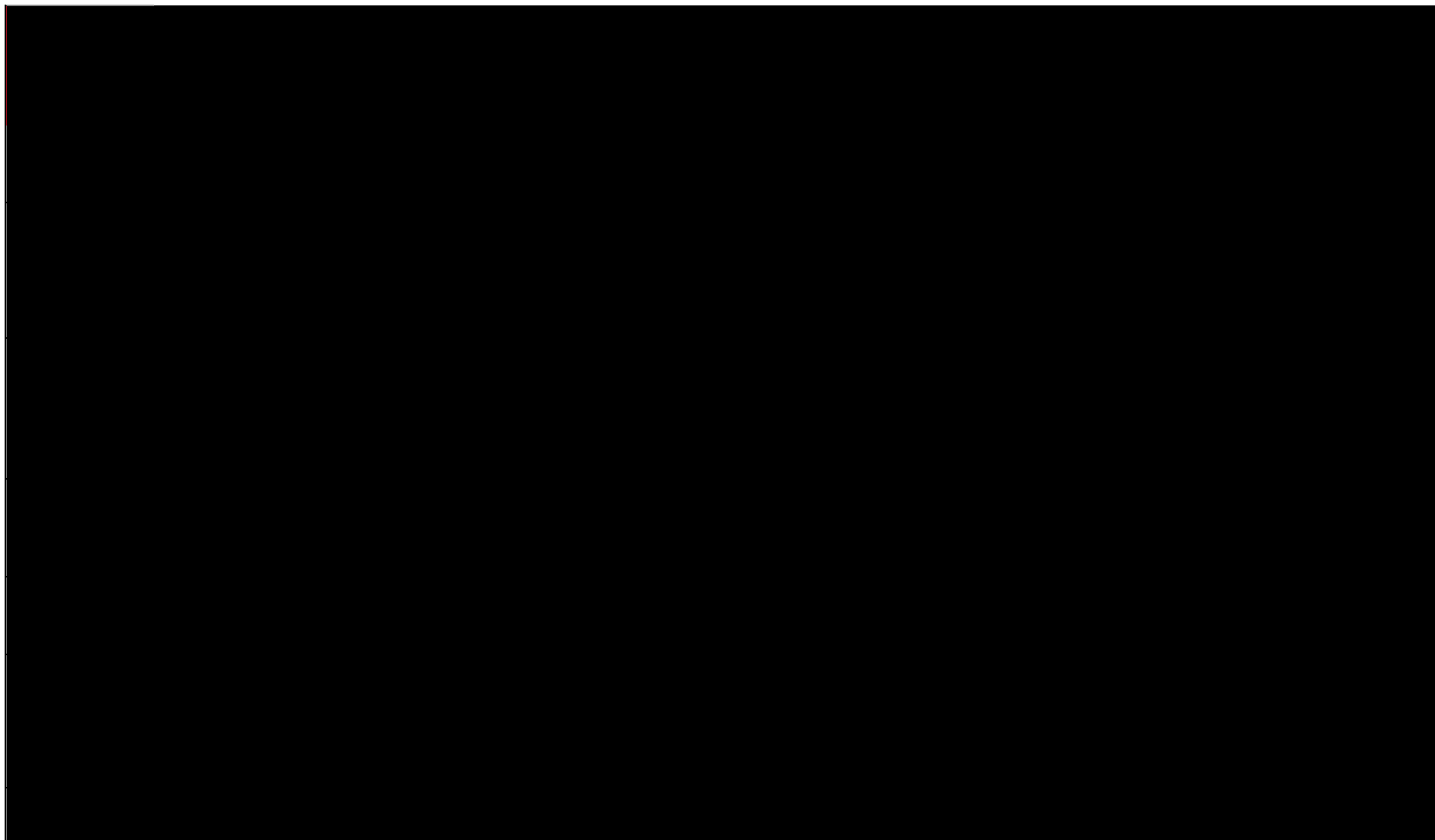
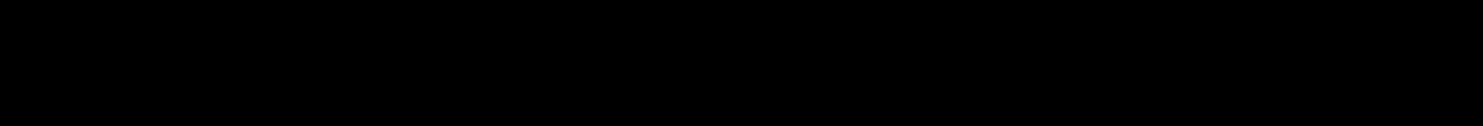


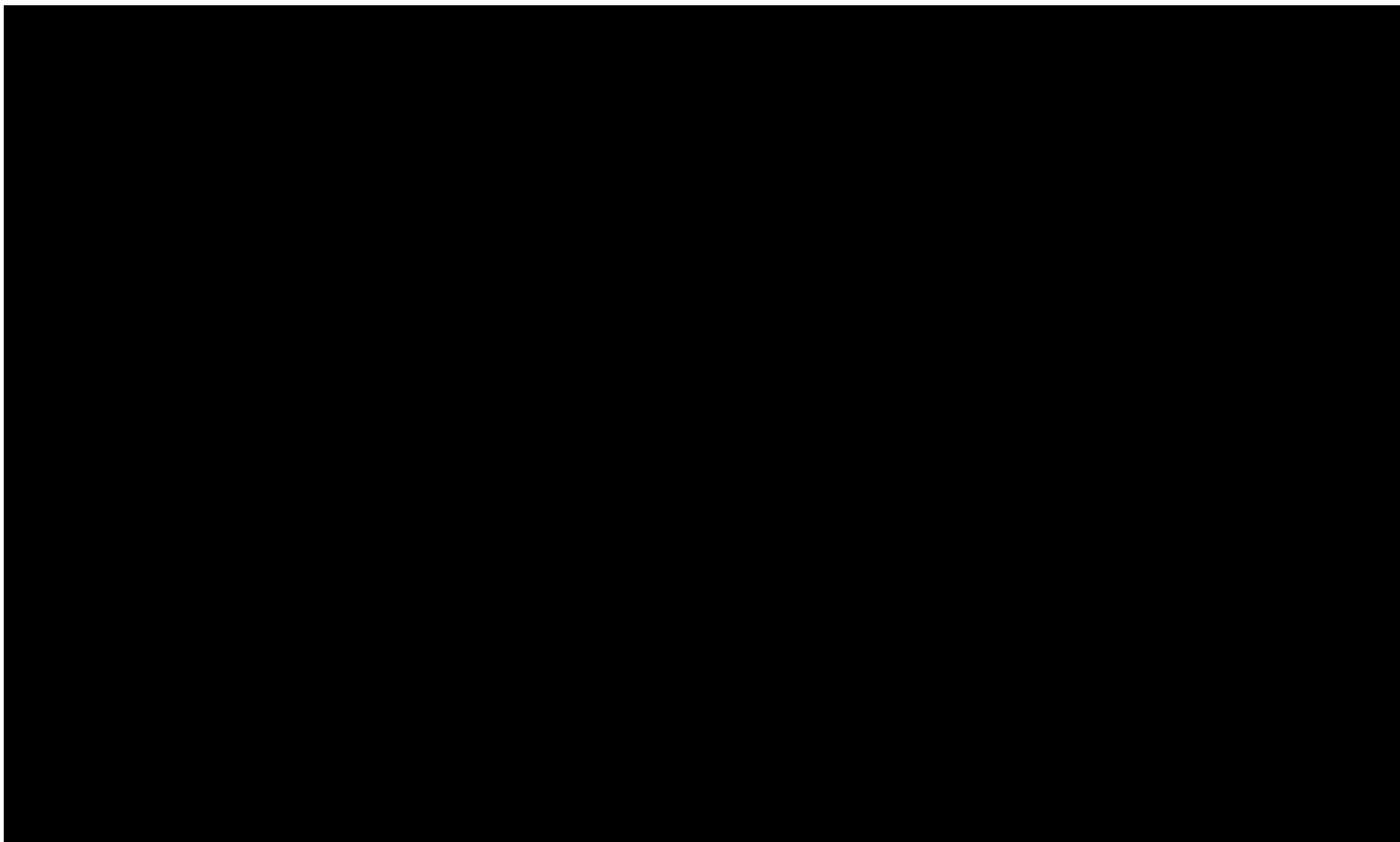
Tabela 99.

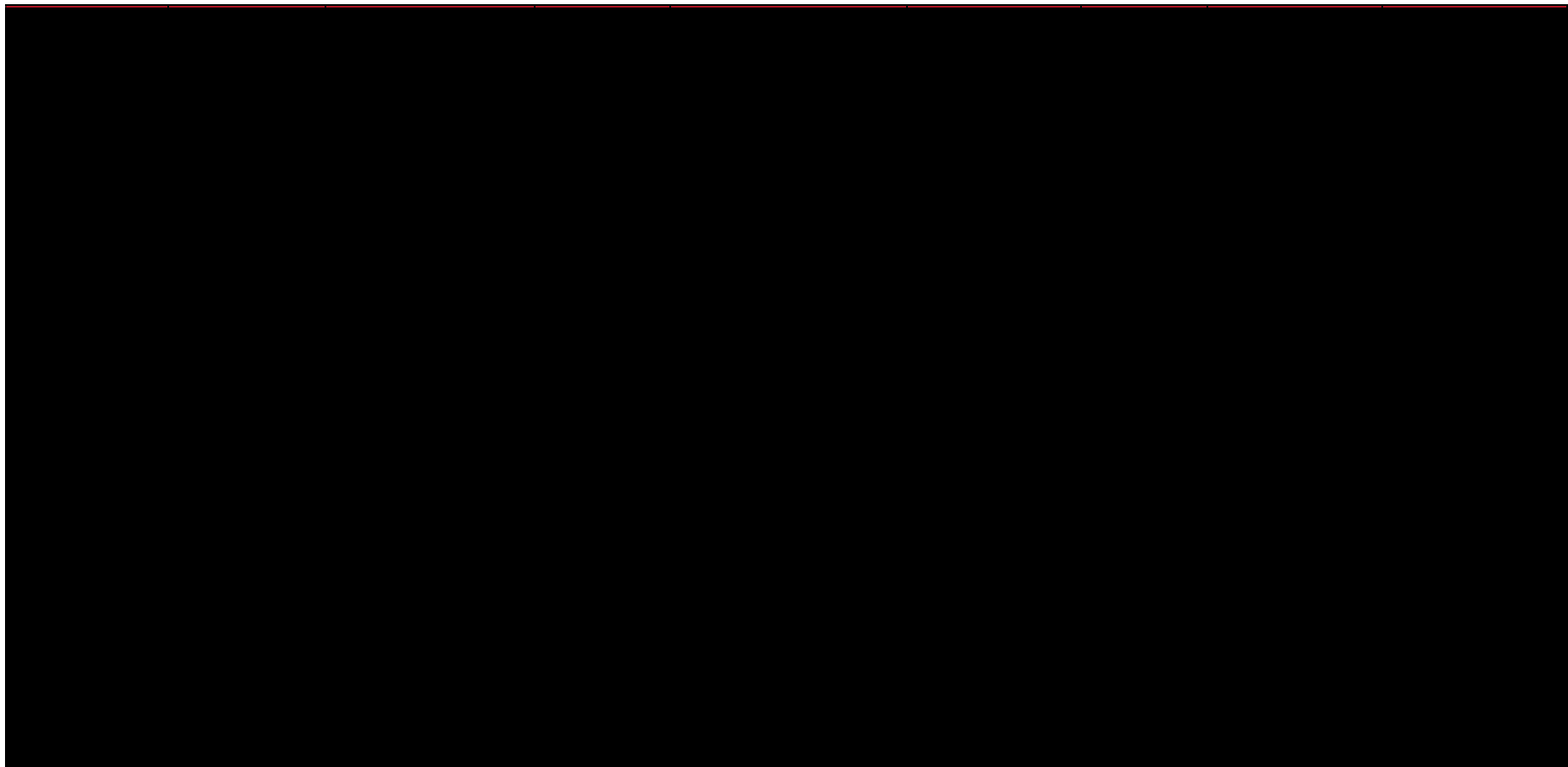
Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej











Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs LON w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

1. **Introduction**

2. **Background**

3. **Methodology**

4. **Results**

5. **Discussion**

6. **Conclusion**

7. **References**

8. **Appendix**

9. **Figure 1**

10. **Figure 2**

11. **Figure 3**

12. **Figure 4**

13. **Figure 5**

14. **Figure 6**

15. **Figure 7**

16. **Figure 8**

17. **Figure 9**

18. **Figure 10**

19. **Figure 11**

20. **Figure 12**

21. **Figure 13**

22. **Figure 14**

23. **Figure 15**

24. **Figure 16**

25. **Figure 17**

26. **Figure 18**

27. **Figure 19**

28. **Figure 20**

29. **Figure 21**

30. **Figure 22**

31. **Figure 23**

32. **Figure 24**

33. **Figure 25**

34. **Figure 26**

35. **Figure 27**

36. **Figure 28**

37. **Figure 29**

38. **Figure 30**

39. **Figure 31**

40. **Figure 32**

41. **Figure 33**

42. **Figure 34**

43. **Figure 35**

44. **Figure 36**

45. **Figure 37**

46. **Figure 38**

47. **Figure 39**

48. **Figure 40**

49. **Figure 41**

50. **Figure 42**

51. **Figure 43**

52. **Figure 44**

53. **Figure 45**

54. **Figure 46**

55. **Figure 47**

56. **Figure 48**

57. **Figure 49**

58. **Figure 50**

59. **Figure 51**

60. **Figure 52**

61. **Figure 53**

62. **Figure 54**

63. **Figure 55**

64. **Figure 56**

65. **Figure 57**

66. **Figure 58**

67. **Figure 59**

68. **Figure 60**

69. **Figure 61**

70. **Figure 62**

71. **Figure 63**

72. **Figure 64**

73. **Figure 65**

74. **Figure 66**

75. **Figure 67**

76. **Figure 68**

77. **Figure 69**

78. **Figure 70**

79. **Figure 71**

80. **Figure 72**

81. **Figure 73**

82. **Figure 74**

83. **Figure 75**

84. **Figure 76**

85. **Figure 77**

86. **Figure 78**

87. **Figure 79**

88. **Figure 80**

89. **Figure 81**

90. **Figure 82**

91. **Figure 83**

92. **Figure 84**

93. **Figure 85**

94. **Figure 86**

95. **Figure 87**

96. **Figure 88**

97. **Figure 89**

98. **Figure 90**

99. **Figure 91**

100. **Figure 92**

101. **Figure 93**

102. **Figure 94**

103. **Figure 95**

104. **Figure 96**

105. **Figure 97**

106. **Figure 98**

107. **Figure 99**

108. **Figure 100**

109. **Figure 101**

110. **Figure 102**

111. **Figure 103**

112. **Figure 104**

113. **Figure 105**

114. **Figure 106**

115. **Figure 107**

116. **Figure 108**

117. **Figure 109**

118. **Figure 110**

119. **Figure 111**

120. **Figure 112**

121. **Figure 113**

122. **Figure 114**

123. **Figure 115**

124. **Figure 116**

125. **Figure 117**

126. **Figure 118**

127. **Figure 119**

128. **Figure 120**

129. **Figure 121**

130. **Figure 122**

131. **Figure 123**

132. **Figure 124**

133. **Figure 125**

134. **Figure 126**

135. **Figure 127**

136. **Figure 128**

137. **Figure 129**

138. **Figure 130**

139. **Figure 131**

140. **Figure 132**

141. **Figure 133**

142. **Figure 134**

143. **Figure 135**

144. **Figure 136**

145. **Figure 137**

146. **Figure 138**

147. **Figure 139**

148. **Figure 140**

149. **Figure 141**

150. **Figure 142**

151. **Figure 143**

152. **Figure 144**

153. **Figure 145**

154. **Figure 146**

155. **Figure 147**

156. **Figure 148**

157. **Figure 149**

158. **Figure 150**

159. **Figure 151**

160. **Figure 152**

161. **Figure 153**

162. **Figure 154**

163. **Figure 155**

164. **Figure 156**

165. **Figure 157**

166. **Figure 158**

167. **Figure 159**

168. **Figure 160**

169. **Figure 161**

170. **Figure 162**

171. **Figure 163**

172. **Figure 164**

173. **Figure 165**

174. **Figure 166**

175. **Figure 167**

176. **Figure 168**

177. **Figure 169**

178. **Figure 170**

179. **Figure 171**

180. **Figure 172**

181. **Figure 173**

182. **Figure 174**

183. **Figure 175**

184. **Figure 176**

185. **Figure 177**

186. **Figure 178**

187. **Figure 179**

188. **Figure 180**

189. **Figure 181**

190. **Figure 182**

191. **Figure 183**

192. **Figure 184**

193. **Figure 185**

194. **Figure 186**

195. **Figure 187**

196. **Figure 188**

197. **Figure 189**

198. **Figure 190**

199. **Figure 191**

200. **Figure 192**

201. **Figure 193**

202. **Figure 194**

203. **Figure 195**

204. **Figure 196**

205. **Figure 197**

206. **Figure 198**

207. **Figure 199**

208. **Figure 200**

209. **Figure 201**

210. **Figure 202**

211. **Figure 203**

212. **Figure 204**

213. **Figure 205**

214. **Figure 206**

215. **Figure 207**

216. **Figure 208**

217. **Figure 209**

218. **Figure 210**

219. **Figure 211**

220. **Figure 212**

221. **Figure 213**

222. **Figure 214**

223. **Figure 215**

224. **Figure 216**

225. **Figure 217**

226. **Figure 218**

227. **Figure 219**

2

This image is a large, solid black rectangle that occupies the majority of the page. It appears to be a redaction of sensitive information or a placeholder for a figure or image that has been removed. The black area is uniform in color and extends across most of the horizontal and vertical space of the document.

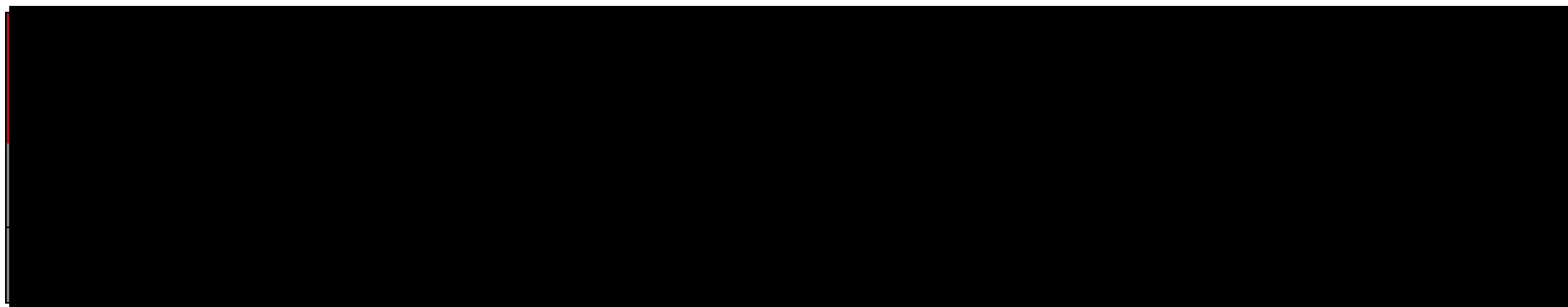
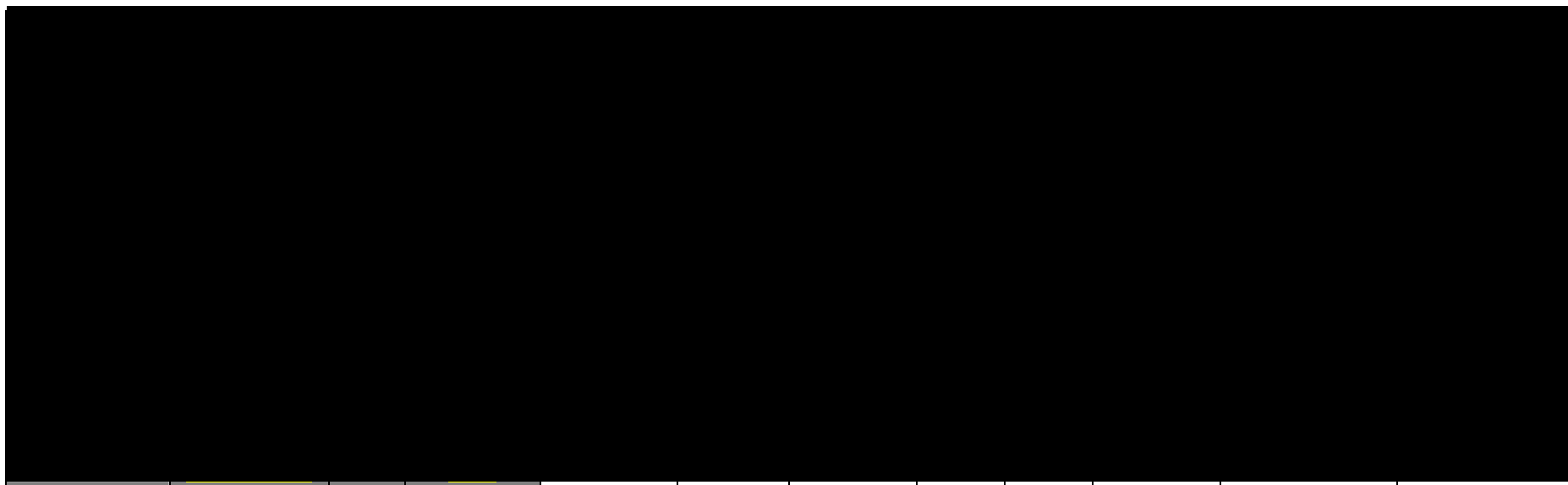
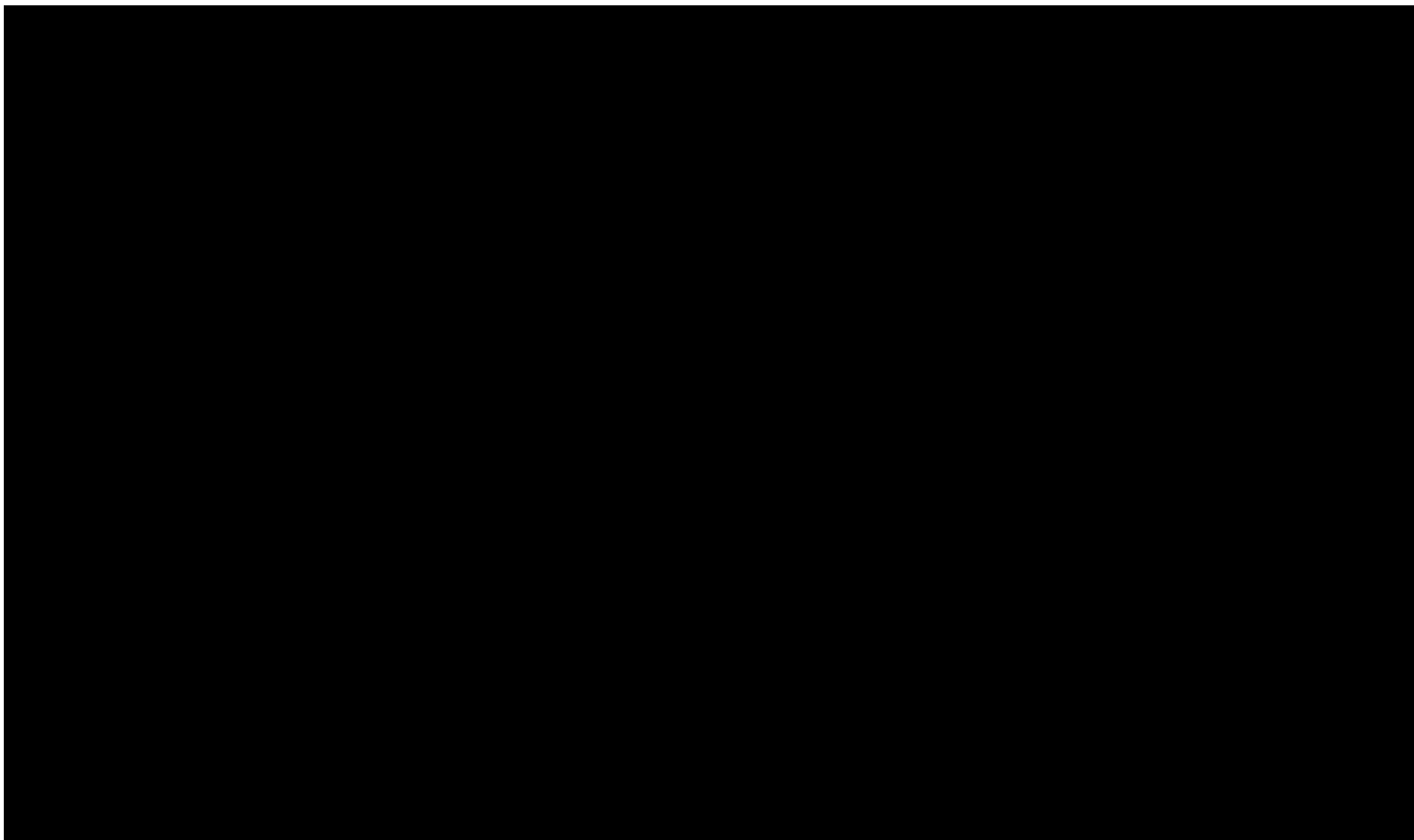
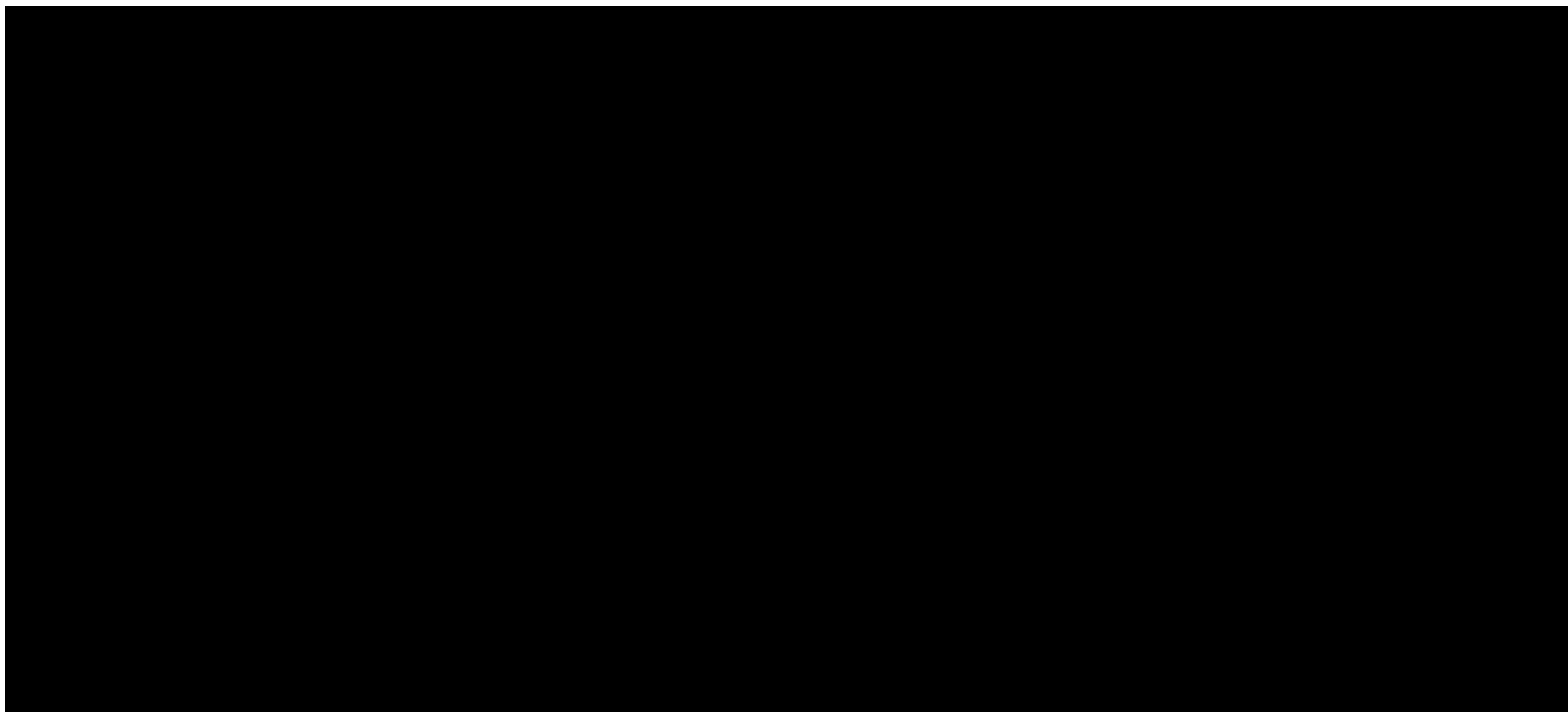


Tabela 102.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs LON w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej

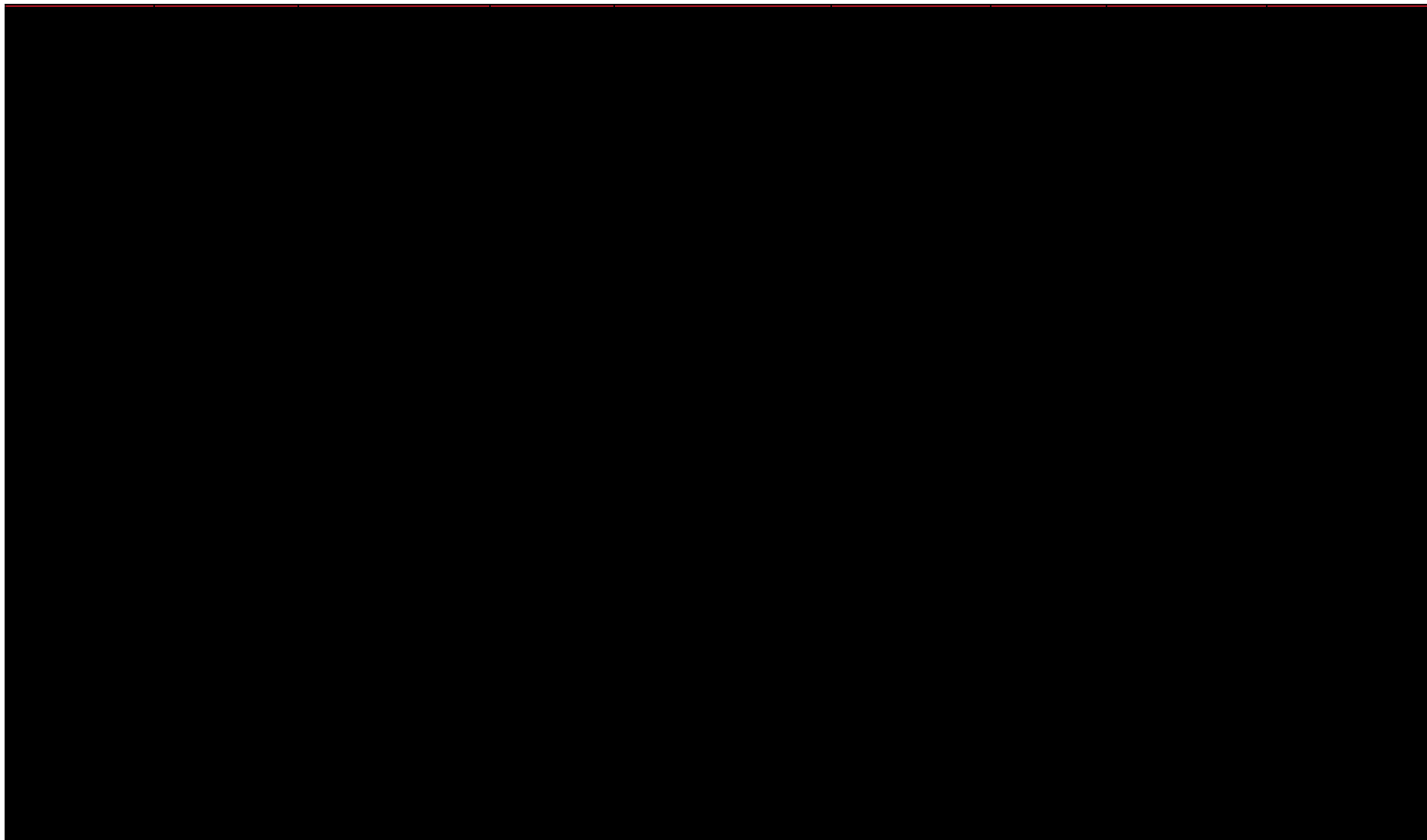




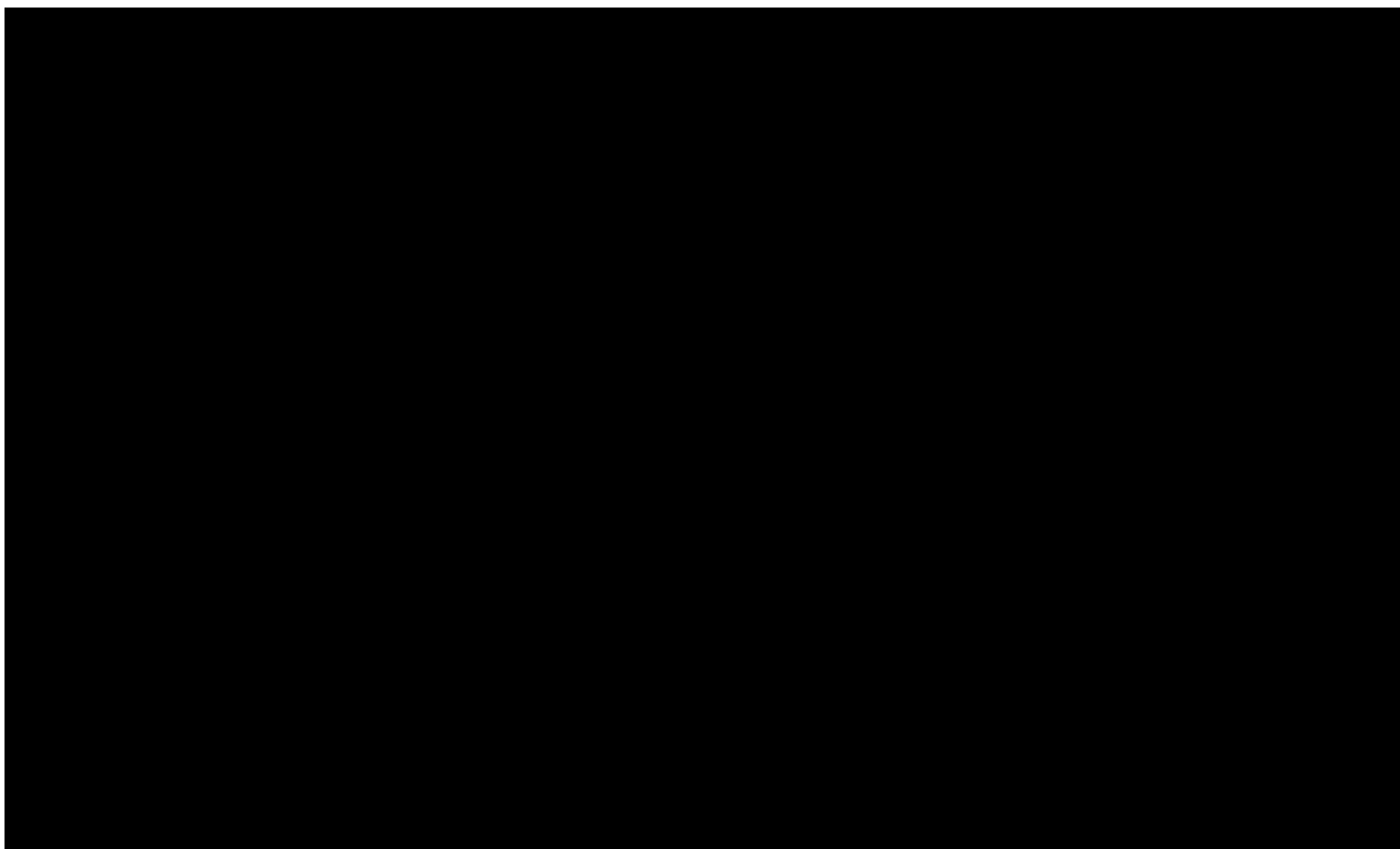


Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs LON w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

[illegible]



Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



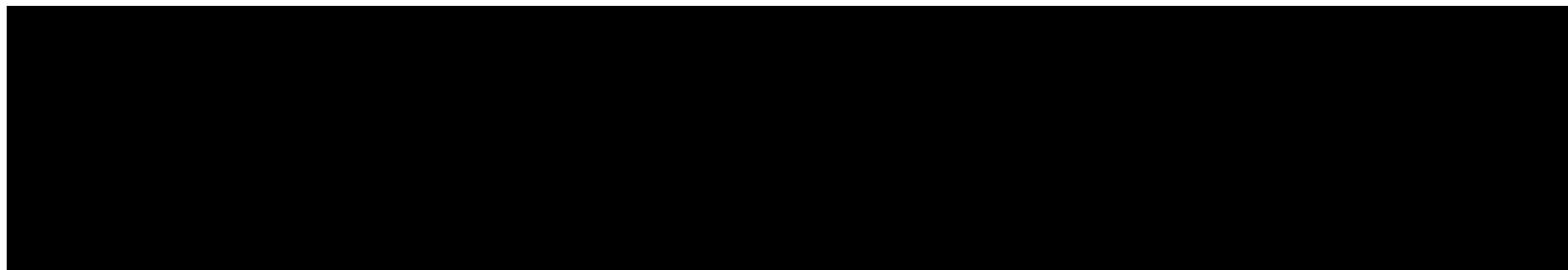
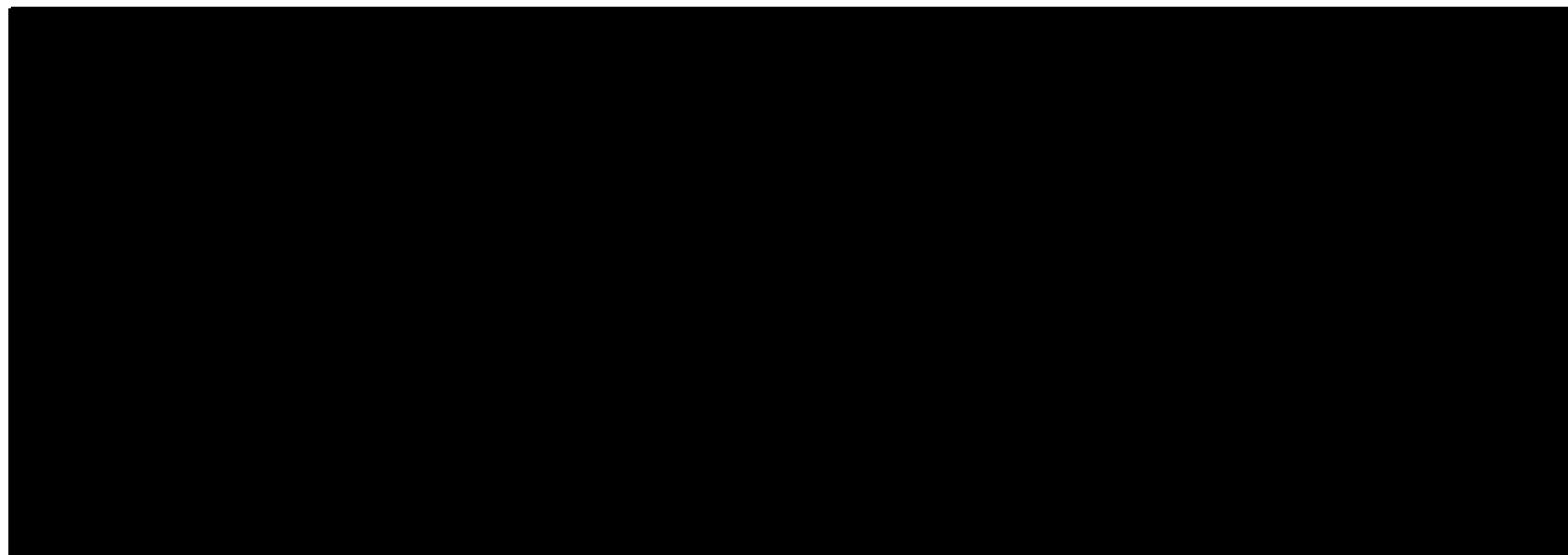


Tabela 105.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



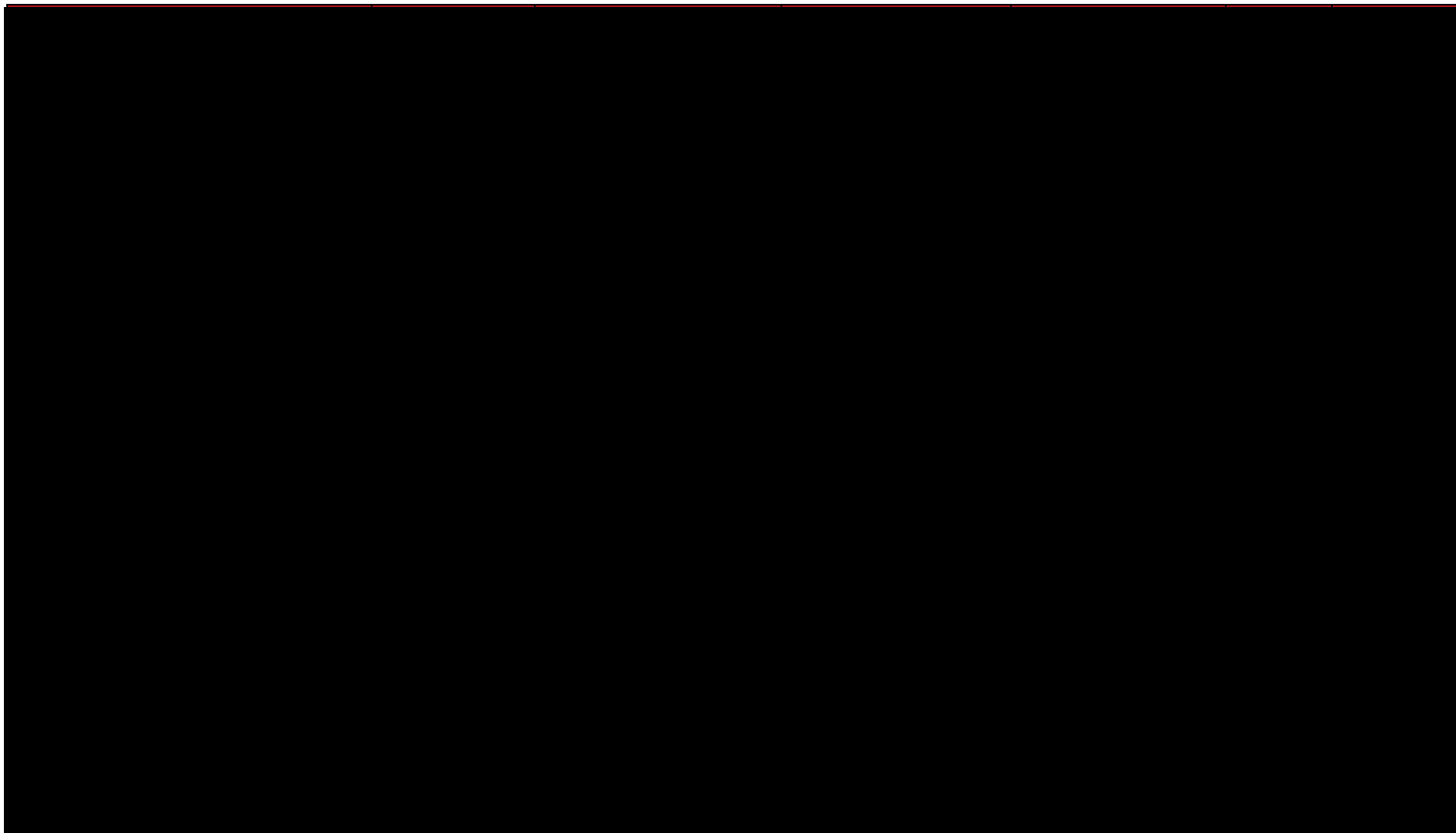
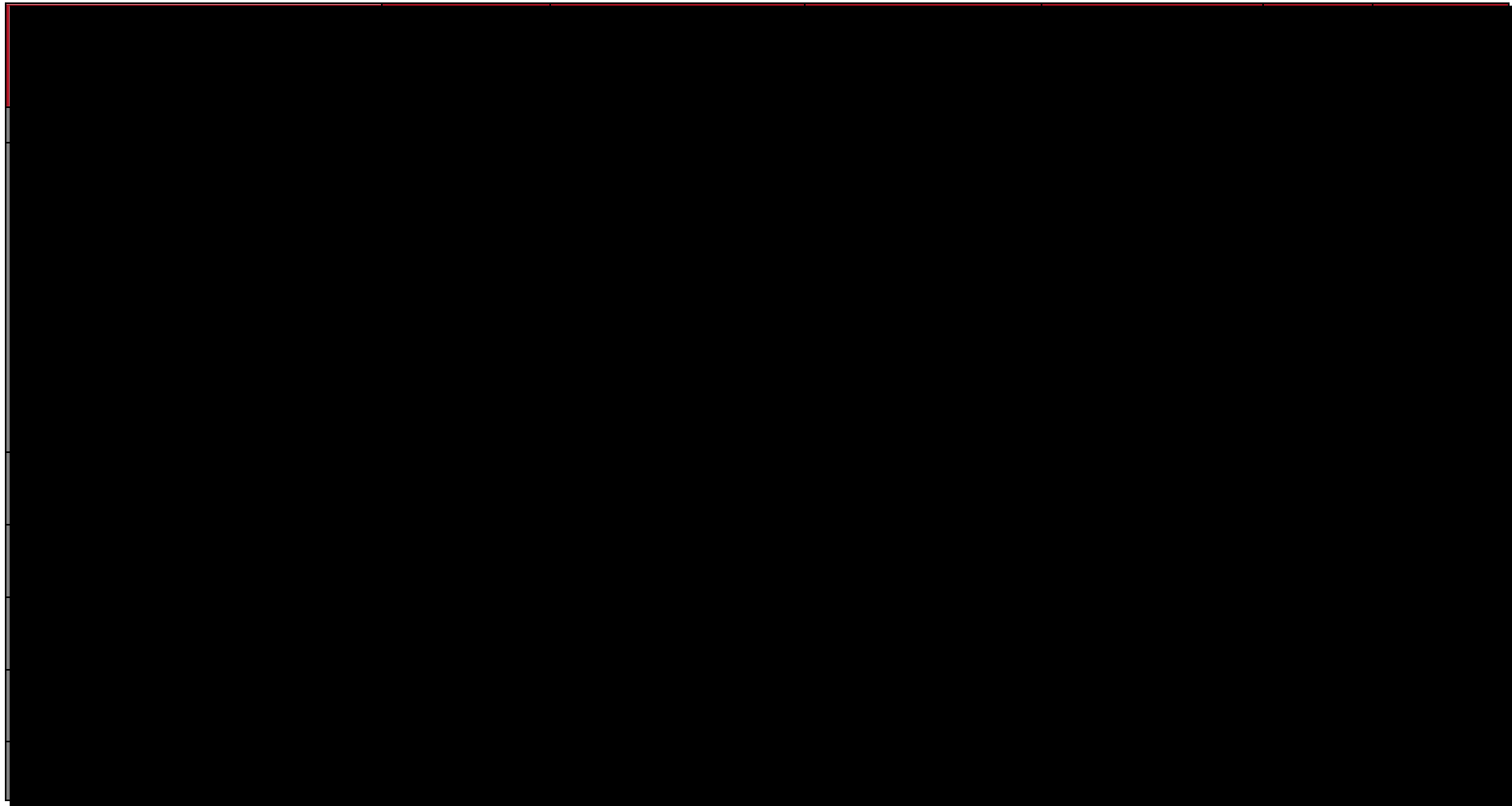


Tabela 106.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



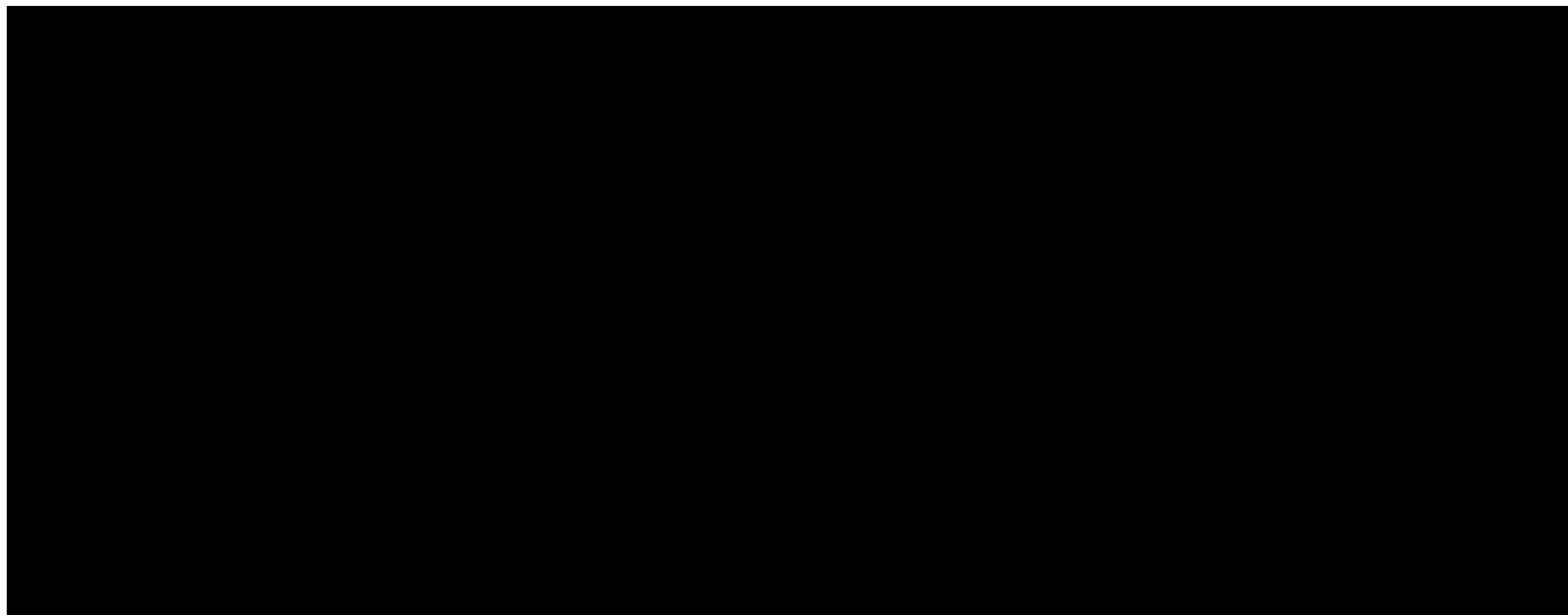
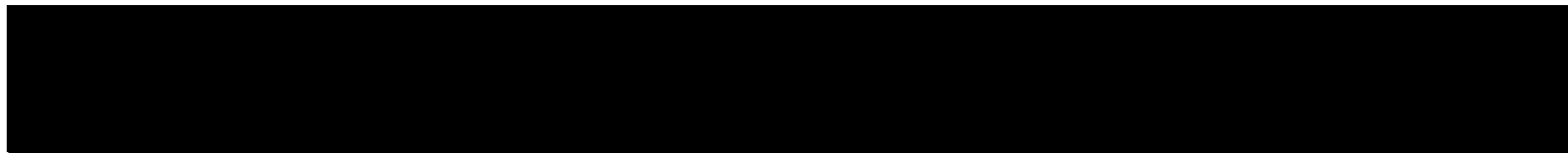
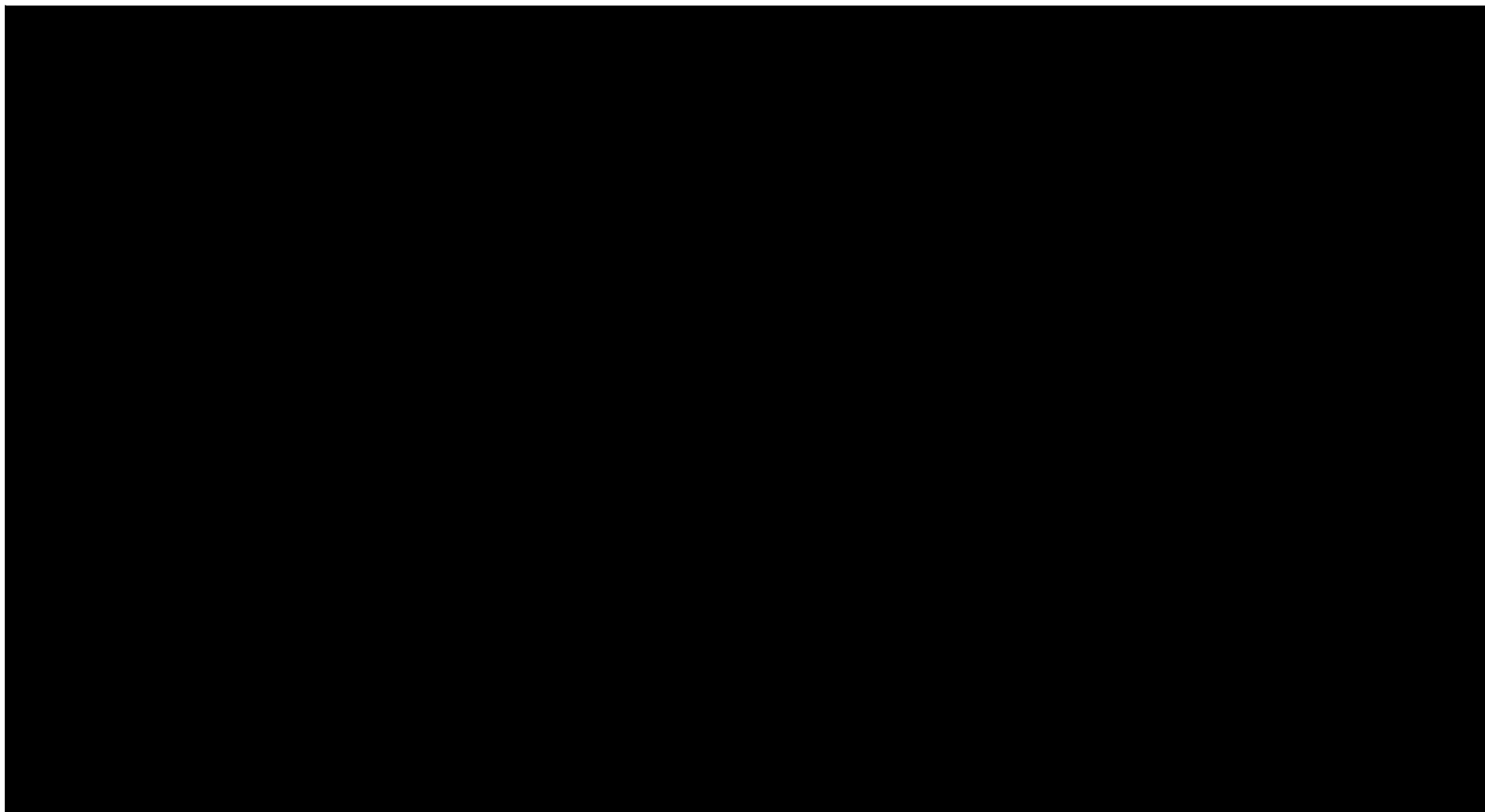
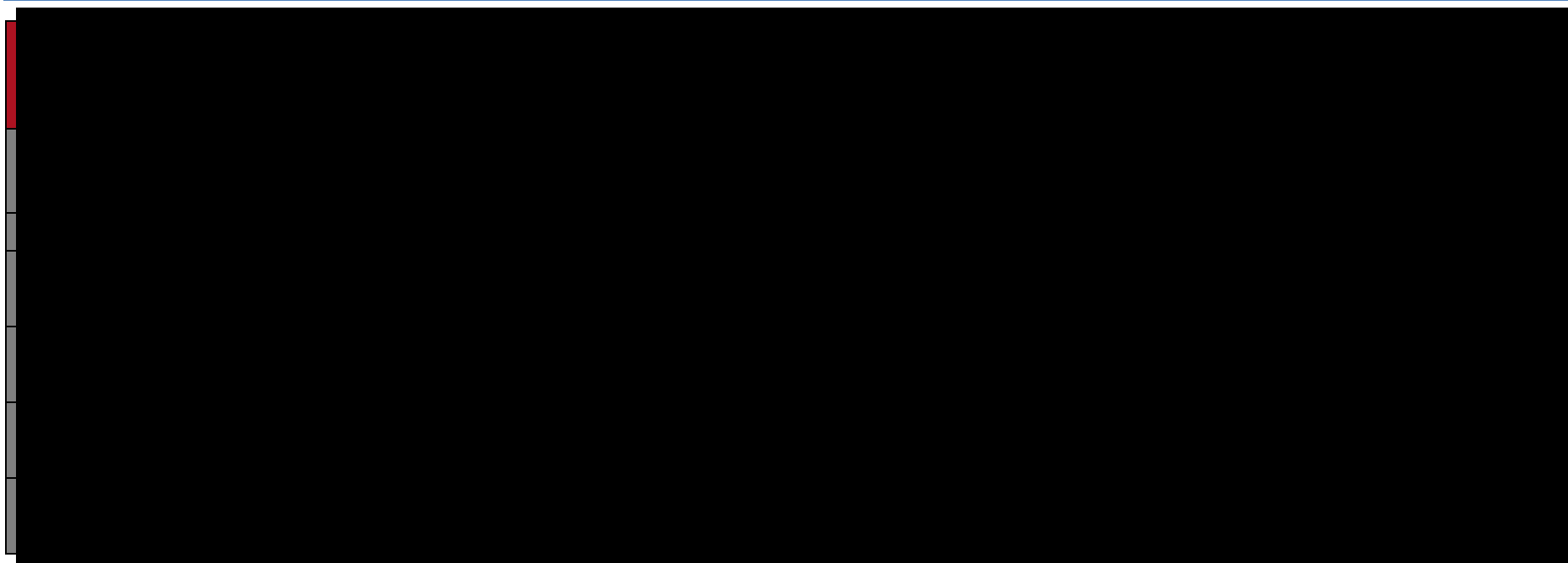


Tabela 107.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej







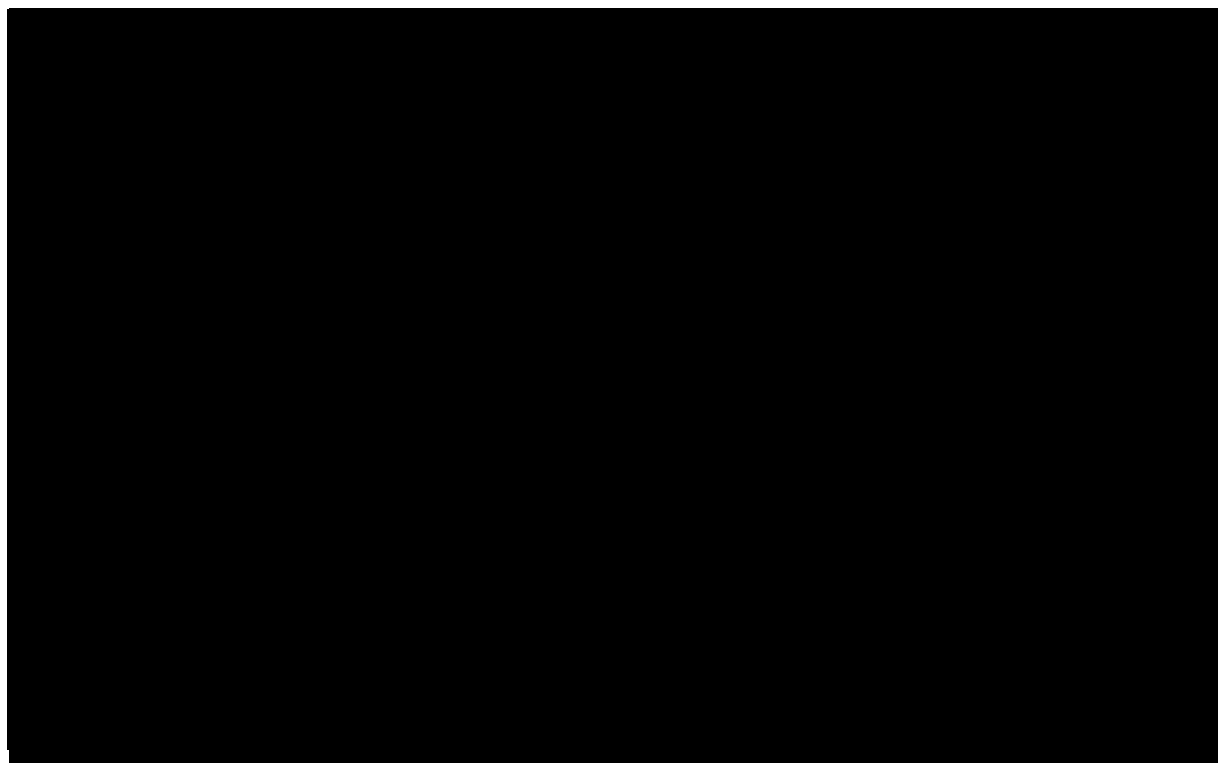
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

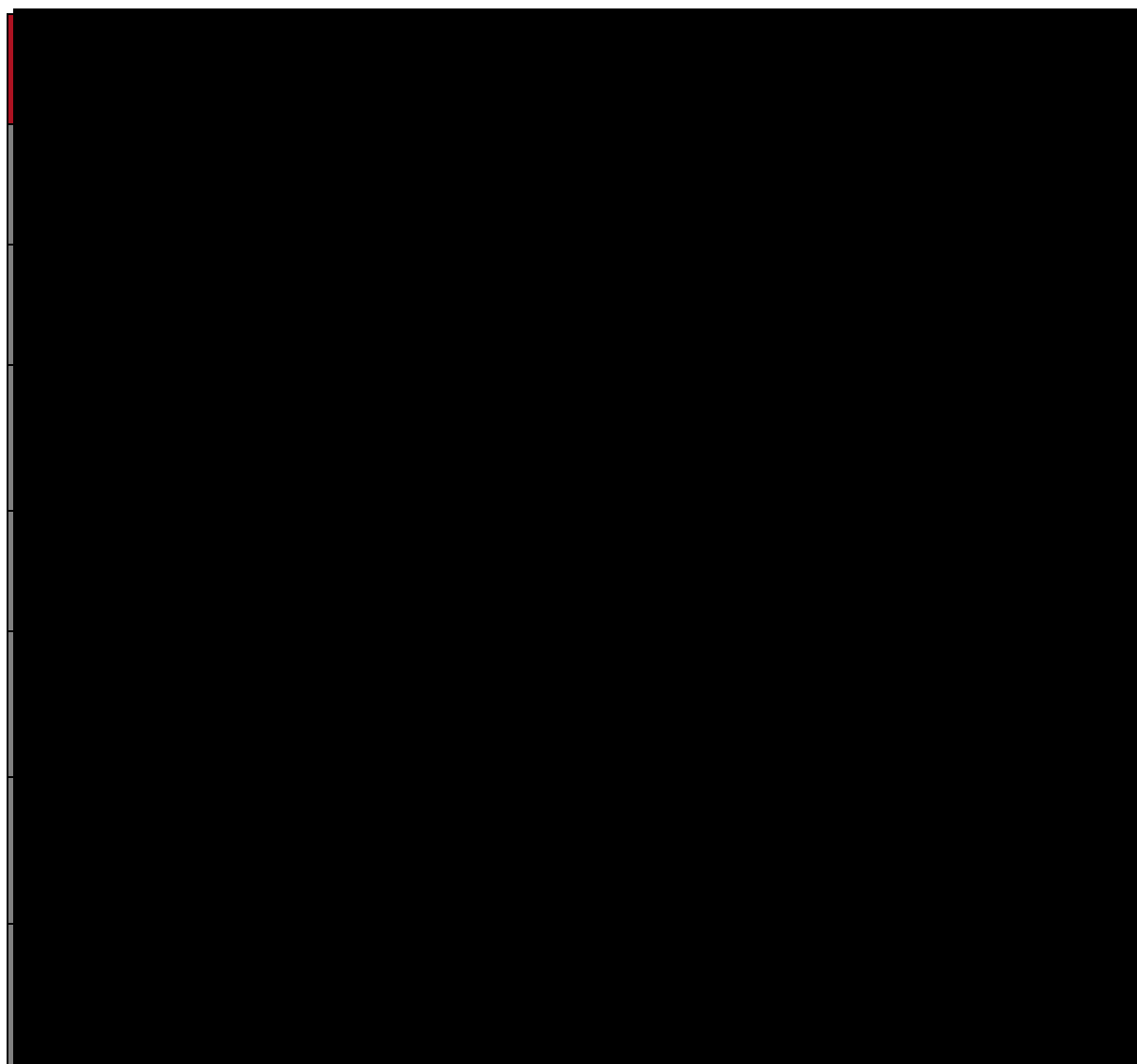
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wielokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorami, dla których zastosowano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), tj. Pola-BR oraz R-GemOx. Ze względu na wybraną technikę analityczną dla porównania z pozostałymi komparatorami, tj. Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON (CMA) oraz EPCO (CCA) odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 108.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej



Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów w perspektywie płatnika publicznego z RSS przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki z pozostałych perspektyw i wariantów można wygenerować w ramach arkuszy kalkulacyjnych dołączonych do raportu.

Tabela 109.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego

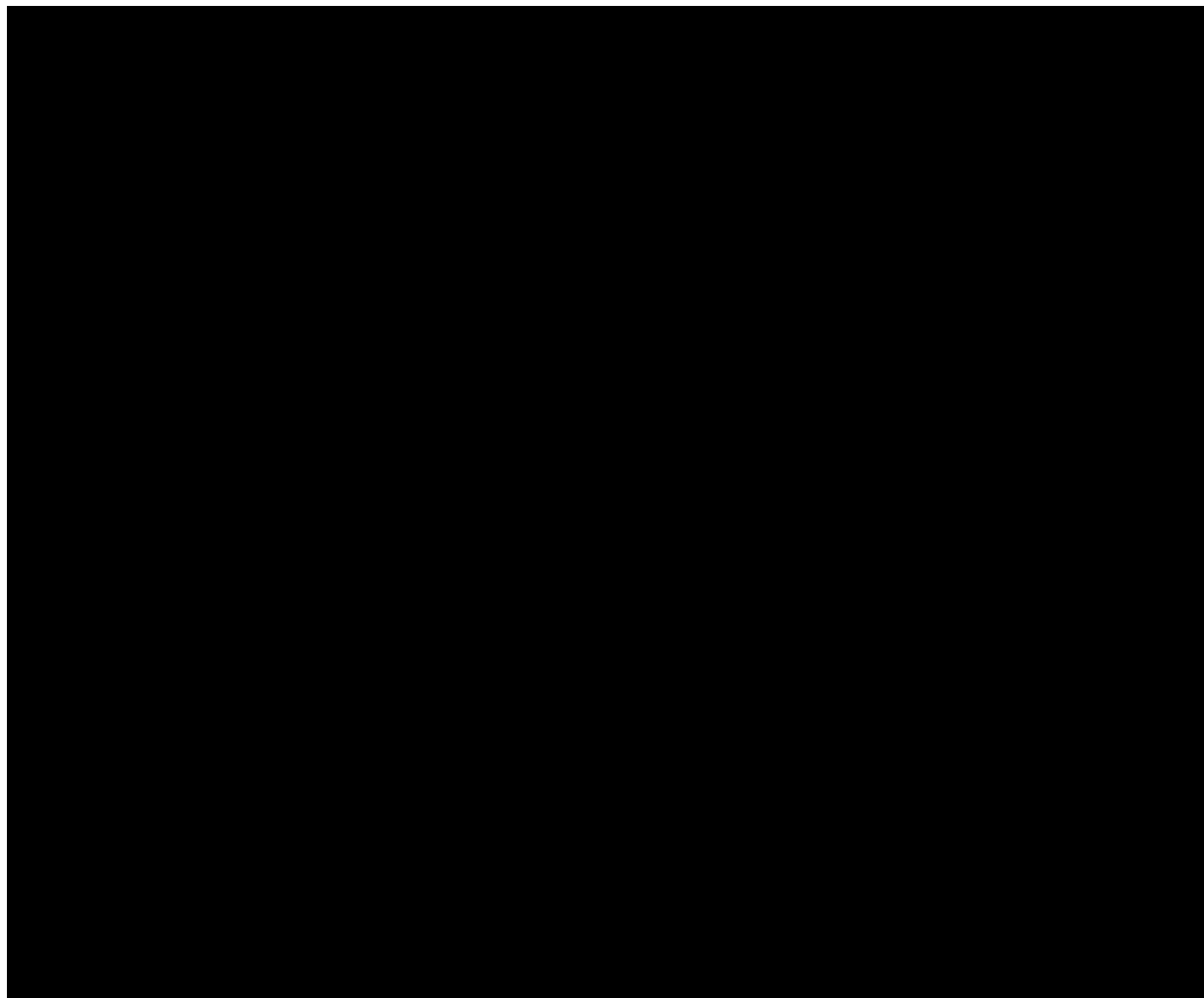
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.



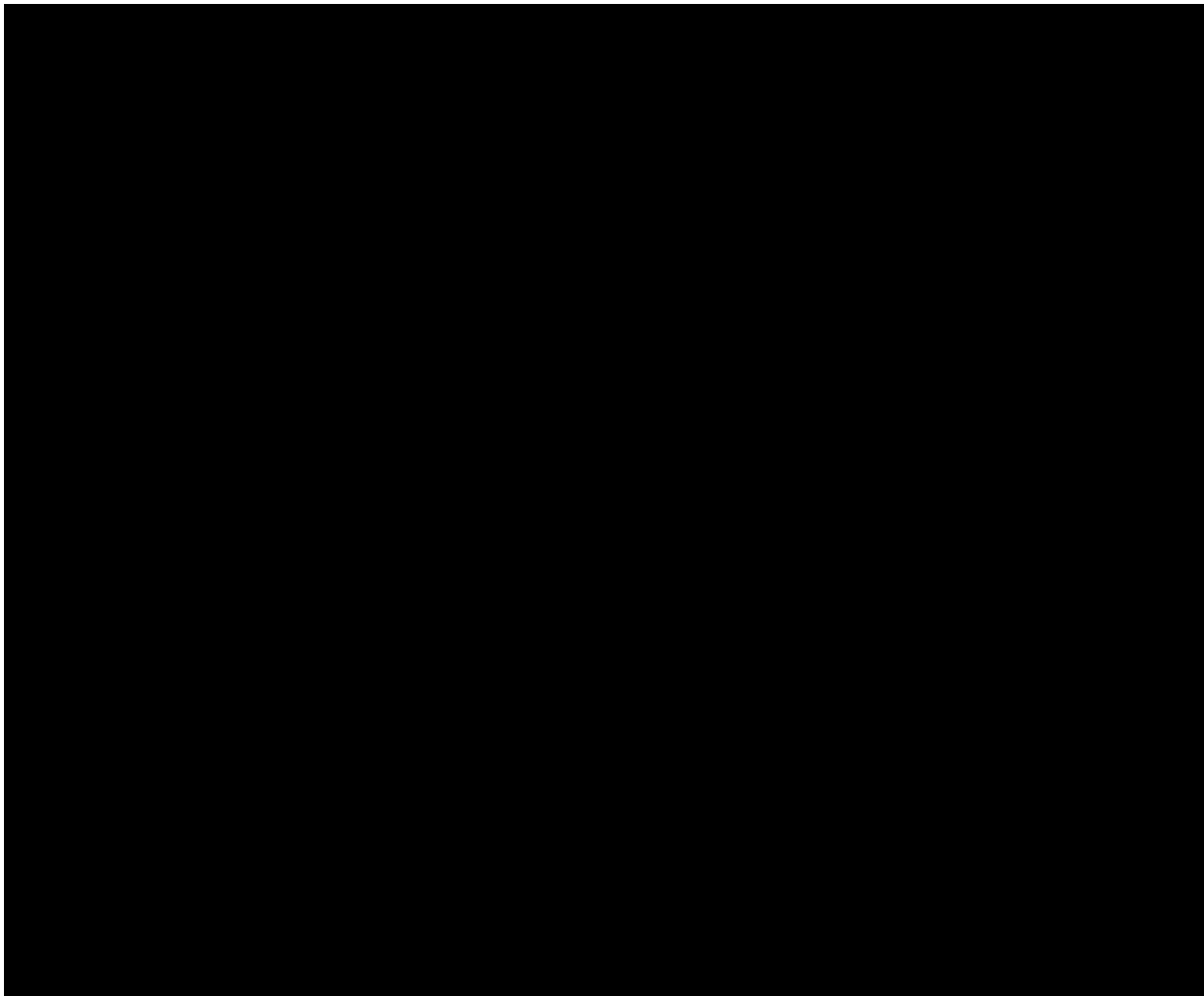
Rysunek 11.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, Tafa-Len vs Pola-BR w wariancie z RSS, wartości inkrementalne – pers. płatnika publicznego



Rysunek 12.

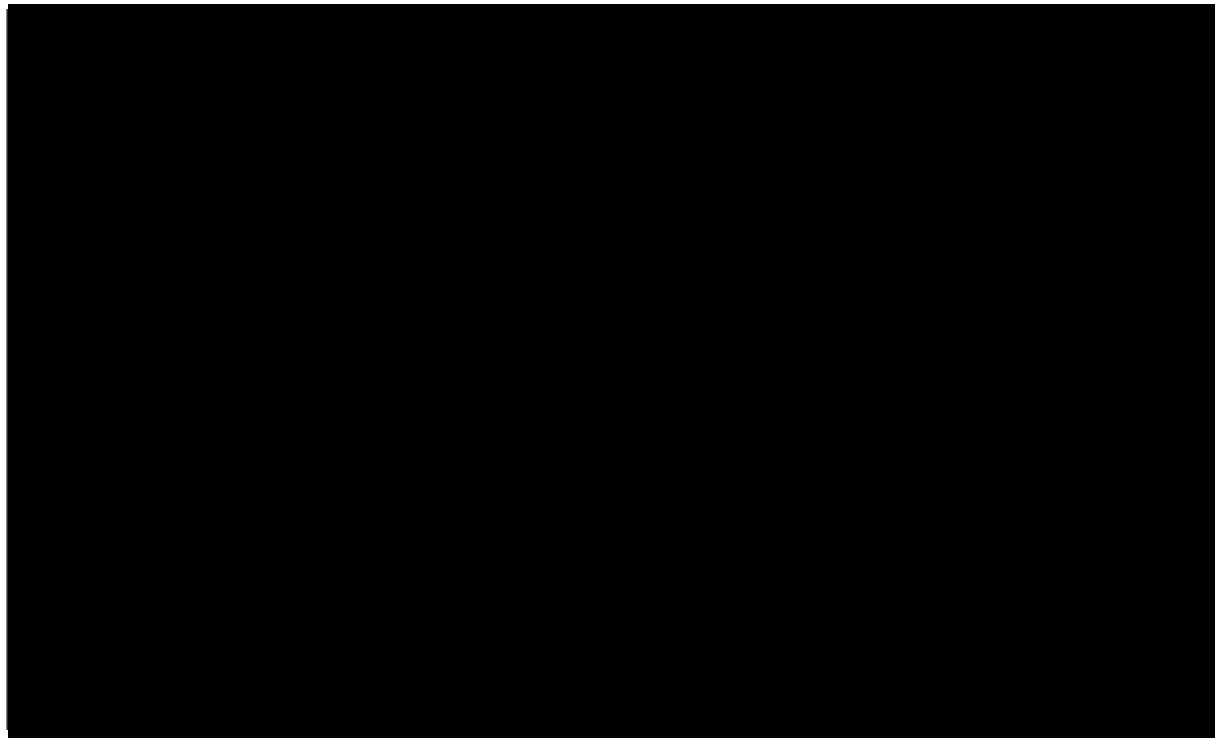
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, Tafa-Len vs R-GemOx w wariancie z RSS, wartości inkrementalne – pers. płatnika publicznego



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi ok. [REDACTED] w porównaniu z terapią Pola-BR w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w porównaniu z terapią R-GemOx w wariancie z RSS.

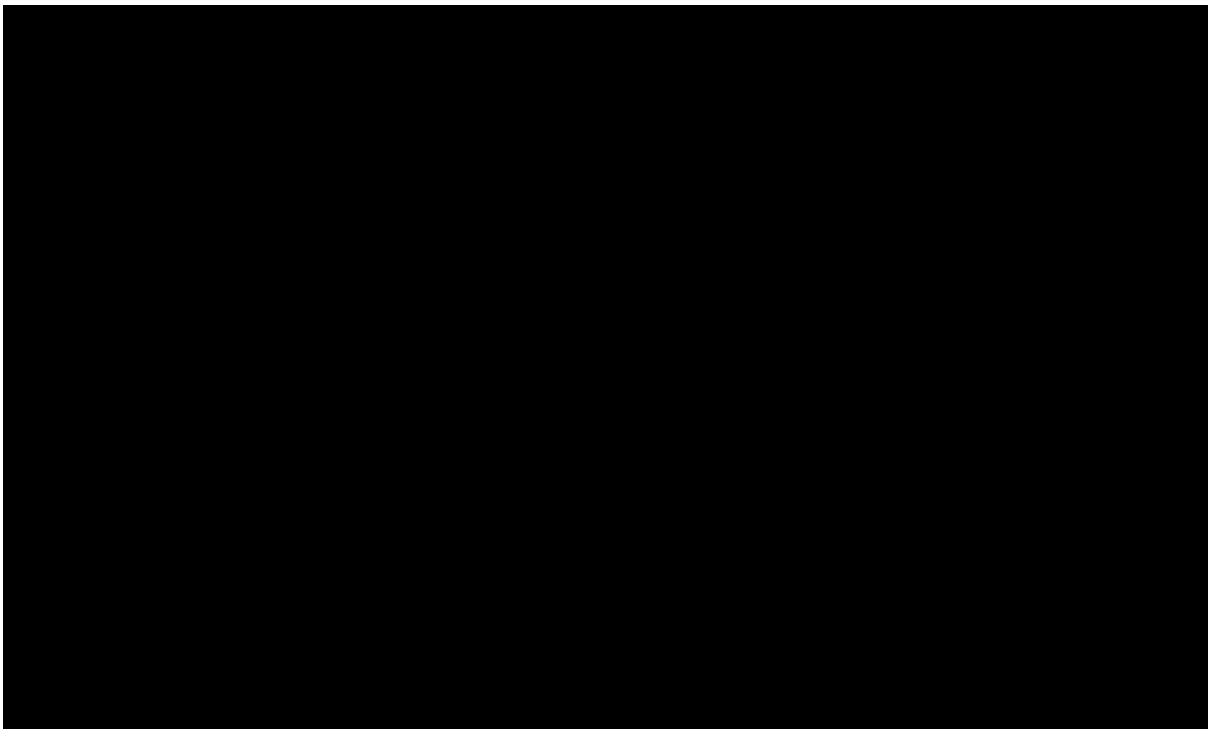
Rysunek 13.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, Tafa-Len vs Pola-BR w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego



Rysunek 14.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, Tafa-Len vs R-GemOx w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w wynikach całkowitych kosztów różniących / QALY). Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu, a jej wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także:

- czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu (w ramach wszystkich ramion leczenia):



- czy wartości odsetków w stanie PFS, dla interwencji oraz wszystkich analizowanych komparatorów maleją w czasie;

- czy wartości odsetków w stanie ZGON, dla interwencji oraz wszystkich analizowanych komparatorów rosną w czasie.

W ramach walidacji wszystkie rozpatrywane równania i założenia zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 5 analiz ekonomicznych: [NICE TA883, Kurte 2024, Kurte 2023, CADTH 2022, Calamia 2021], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 110.
Wyniki analizy z publikacji Kurte 2023 i Kurte 2024

Kategoria wynikowa	Wyniki analizy podstawowej ¹⁵				
	Tafa-Len	R-GemOx	Pola-BR	Axi-cel	Tisa-cel
Kurte 2023					
Koszty ogółem (PLN)	440 975	122 665	405 791	1 301 382	1 229 673
Koszty leków (PLN)	424 688	111 824	395 435	1 189 532	1 117 823
Koszty opieki medycznej (ambulatoryjnej) (PLN)	16 286	10 845	10 356	5 610	5 610
Koszty opieki medycznej (szpitalnej) (PLN)	0	0	0	106 240	106 240
Kurte 2024					
Koszty ogółem (PLN ¹⁶)	735 055	109 635	359 711	1 231 364	n/d
Mediana PFS (liczba miesięcy)	23,5	5,3	11,5	11,8	n/d
Koszt za miesiąc terapii (PLN)	30 628	21 926	29 975	102 612	n/d

¹⁵ wyniki kosztowe podano przy uwzględnieniu kursu 4,2182 PLN = 1 euro z dnia 23.01.2025 r.

¹⁶ Koszty leków, premedykacji, podania leków, opieki medycznej (ambulatoryjnej i szpitalnej)

Tabela 111.
Wyniki analizy z publikacji *Calamia 2021*

Kategoria wynikowa	Wyniki analizy podstawowej ¹⁷		
	Tafa-Len	Pola-BR	Inkrementalne
Koszty ogółem (PLN)	1 904 687	1 009 703	894 984
LY	2,61	1,89	0,71
QALY	1,70	1,38	0,32
ICER (PLN/LY)	1 256 131		
ICUR (PLN/QALY)	2 812 717		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	202 575		
Wnioski dot. opłacalności	Tafa-Len nieopłacalny kosztowo względem Pola-BR		

Tabela 112.
Wyniki analizy z publikacji *CADTH 2022*

Kategoria wynikowa	Wyniki analizy podstawowej ¹⁷			
	Tafa-Len	GDP*	Pola-BR	Inne komparatory**
Pierwotna wersja analizy (przed zmianami wprowadzonymi przez CADTH)				
Koszty inkrementalne (PLN) (Tafa-Len vs komp)	n/d	2 038 200	b.d.	b.d.
QALY inkrementalne (Tafa-Len vs komp)	n/d	2,52	b.d.	b.d.
ICUR (PLN/QALY) (Tafa-Len vs komp)	n/d	807 679	659 252	b.d.
Analiza po zmianach wprowadzonych przez CADTH				
ICUR (PLN/QALY) (Tafa-Len vs komp)	n/d	924 650	od 911 000 do 1 986 000	

*gemcytabina + deksametazon + cisplatyna

**R-GemOx, Tisa-cel, Axi-cel, R-GDP (rytuksymab + GDP), komparator zbiorowy

Tabela 113.
Wyniki analizy z publikacji *NICE TA883*

Kategoria wynikowa	Wyniki analizy podstawowej		
	Tafa-Len	Pola-BR	R-GemOx
Koszty ogółem (PLN)	b.d.	b.d.	b.d.
LY	5,08	2,20	1,82
LY inkrementalne (Tafa-Len vs komp)	n/d	2,88	3,26
QALY	b.d.	1,45	1,16
ICUR (PLN/QALY) (Tafa-Len vs komp)	n/d	b.d.	b.d.

Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych i porównanie z niniejszą analizą zestawiono poniżej. Tożsame cechy analiz z niniejszą analizą, zaznaczano jako „**[N]**”.

¹⁷ wyniki kosztowe podano przy uwzględnieniu kursu 4,0515 PLN = 1 USD z dnia 23.01.2025 r.

Tabela 114.

Podobieństwa i różnice odnalezionych analiz ekonomicznych w porównaniu z niniejszą analizą

Cecha analizy	Niniejsza analiza	Kurte 2023	Kurte 2024	Calamia 2021	CADTH 2022	NICE TA883
Technika analityczna	CUA, CMA i CCA	podejście granicy efektywności*	analiza wpływu na budżet wyrażona w funkcji czasu terapii	CUA i CEA	CUA + BIA	CUA
Model	podzielonego przeżycia: PFS i OS	b.d.	b.d.	model Markowa ze stanami: PFS, PROG, ZGON (bez przejść z PROG do PFS)	{N}	{N}
Stany zdrowia	PFS (stabilny i wyleczony), PROG, ZGON	b.d.	b.d.		PFS, PROG, ZGON	PFS, PROG, ZGON Bez stanu wyleczenia (w AW testowano możliwość wyleczenia)
Populacja	R/R DLBCL niekwalifikujący się do ASCT 2L+ / 3L+	R/R DLBCL niekwalifikujący się do przeszczepu 2L+ / 3L+	R/R DLBCL niekwalifikujący się do przeszczepu (tylko 2L)	{N}	R/R DLBCL niekwalifikujący się do ASCT, 2-4L	{N}
Charakterystyka populacji	69 lat, 54%M, 78 kg, 1,91 m ²	77 kg, 1,9 m ²	77 kg, 1,9 m ²	72 lata, 54%M (Tafa-Len) i 67 lat, 70%M (Pola-BR), większość po 3L dla Pola-BR	{N}	{N}
Interwencja i komparatory	Tafa-Len, Pola-BR, R-GemOx, Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON, EPCO	2L+: Tafa-Len, Pola-BR, R-GemOx, BR 3L+: Axi-cel, Tisa-cel, Liso-cel	Tafa-Len, Pola-BR, R-GemOx, Axi-cel, BR i Liso-cel	Tafa-Len, Pola-BR	Tafa-Len, R-GemOx, Pola-BR, Axi-cel, Tisa-cel, GDP, R-GDP	Tafa-Len, Pola-BR, R-GemOx
Perspektywa	NFZ oraz wspólna	Płatnik publiczny w Niemczech	Płatnik publiczny w Niemczech	Płatnik publiczny w Stanach Zjednoczonych	Płatnik publiczny w Kanadzie	Płatnik publiczny w Wielkiej Brytanii
Horyzont czasowy	Dożywotni (31 lat) – CUA, 2 lata CMA/CCA	1 rok	5 lat	5 lat	20 lat	Dożywotni (45 lat)
Długość cyklu	28 dni	b.d.	{N}	30,5 dni	b.d.	{N}

Cecha analizy	Niniejsza analiza	Kurte 2023	Kurte 2024	Calamia 2021	CADTH 2022	NICE TA883
Dawkowanie leków i długość schematów leczenia	Zgodne z ChPL	{N}	{N}	{N}	{N}	{N} poza schematem terapii R-GemOx 6 cykli 15-dniowych (8 cykli w niniejszej analizie)
Punkty końcowe	PFS, OS	nie uwzględniono PFS jako punktu końcowego	{N}	{N}	{N}	PFS, OS, CR i PR, TTD, AEs, SAEs i AEs prowadzące do permanentnej dyskontynuacji
Efektywność kliniczna (CUA)	<i>L-MIND</i> (Tafa-Len, Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON), <i>Re-MIND 2</i> (Pola-BR, R-GemOx), <i>EPCORE NHL-1</i> (EPCO)	Z przeglądu systematycznego	Z przeglądu systematycznego	<i>L-MIND</i> (Tafa-Len) i <i>Sehn 2020</i> (Pola-BR)	<i>L-MIND</i> (data odcięcia: 30 października 2020) dla Tafa-Len + 3 porównania pośrednie: <i>Re-MIND</i> , <i>Re-MIND 2</i> , MAIC	<i>L-MIND</i> (Tafa-Len), <i>Re-MIND 2</i> (R-GemOx) i MAIC z zależnymi od czasu HR z podziałem na przed i po 4 miesiącach (Pola-BR)
Dopasowanie krzywych parametrycznych		b.d.	b.d.	{N}	b.d.	{N}
Wartości użyteczności	0,72, 0,65, 0,00 dla PFS, PROG, ZGON	n/d	n/d	niższa jakość życia dla PROG (0,39)	z <i>NICE TA567</i> (w niniejszej analizie testowane w AW)	{N}
Kategorie kosztowe	Koszty leków, podania leków, premedykacji, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, stanów zdrowia, kolejnych linii leczenia	Koszty leków, podania leków, premedykacji, wizyt lekarskich, TK, badań laboratoryjnych, hospitalizacji, zabiegu leukaferozy	Koszty leków, premedykacji, podania leków, opieki medycznej (ambulatoryjnej i szpitalnej)	Koszty leków, premedykacji, testów laboratoryjnych, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych	b.d.	Koszty leków, premedykacji, podania leków, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, stanów zdrowia, kolejnych linii leczenia
Dyskontowanie	3,5% wyniki zdrowotne i 5% koszty	brak	brak	3,5% wyniki zdrowotne i koszty	b.d.	3,5% wyniki zdrowotne i koszty

Cecha analizy	Niniejsza analiza	Kurte 2023	Kurte 2024	Calamia 2021	CADTH 2022	NICE TA883
Wykonana AW i AWW?	TAK, TAK	{N}	TAK, NIE	{N}	NIE, NIE	{N}
Dodatkowe podobieństwa i różnice	n/d	brak	brak	brak	brak	1) analogiczne zużycie zasobów opieki medycznej, zużycie premedykacji 2) 10 cykli radioterapii 3) 3 lata opieki terminalnej (vs 1 miesiąc w niniejszej) 4) Efektywność kliniczna Pola-BR z Re-MIND 2 w AW

*nie wykonano analizy kosztów-użyteczności, w oparciu o QALY ze względu na to, że nie było to zalecane przez Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej

{N} – zgodne z niniejszą analizą

Odnalezione analizy ekonomiczne potwierdzają zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym (w przypadku analizy CUA), przyjęcie cyklu w modelu równego 28 dni oraz przyjęcie charakterystyki chorych w oparciu o *badanie L-MIND*. Ponadto walidują one konstrukcję modelu podzielonego przeżycia w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia, wykorzystanie określonych źródeł użyteczności, kategorii kosztowych i badań klinicznych (w tym punktów końcowych do modelowania).

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

12. Ograniczenia

Modelowanie efektywności klinicznej

W analizie kosztów-użyteczności wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost, odsetek płci męskiej) dla chorych na podstawie badania *L-MIND* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Ze względu na brak danych dla powierzchni ciała, średnie BSA oszacowano w oparciu o wzór Mostellera, na podstawie masy ciała i wzrostu chorych z badania *L-MIND*, oraz przyjęto SD równe 20% obliczonej średniej.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dostępności badań RCT bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami (*Analiza kliniczna*).

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a Pola-BR i R-GemOx oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności.

Wszelkie ograniczenia wynikające z dopasowania retrospektywnej populacji, stosującej terapię Pola-BR oraz R-GemOx w badaniu *Re-MIND 2*, do populacji Tafa-Len z badania *L-MIND* (rozdział 5.2.1.) wpływają na ograniczenia związane z modelowaniem efektywności klinicznej terapii Pola-BR oraz R-GemOx w niniejszej analizie.

Przypisanie terapiom Axi-cel, Tisa-cel, GLOF oraz LON porównywalnej (z terapią Tafa-Len) efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, wynika z faktu, iż nie wykazano istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania

terapeutycznego a powyższymi komparatorami, w związku z czym zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów. Porównywalna efektywność kliniczna i bezpieczeństwo implikuje natomiast porównywalny czas, w którym chorzy zużywają zasoby opieki zdrowotnej, w związku z czym w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie koszt leków (w tym premedykacji / leczenia wstępnego), koszt ich podania oraz koszty monitorowania¹⁸ (pozostałe koszty są nieróżniące).

Ograniczeniem porównania terapii wnioskowanej z terapią EPCO jest brak możliwości wiarygodnego porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa (ze względu na wysoką heterogeniczność badań *EPCORE NHL-1* oraz *L-MIND [Analiza kliniczna]*), w związku z czym zastosowano analizę konsekwencji kosztów.

[Redacted text block]

Modelowanie użyteczności

Konserwatywnie w ramieniu komparatorów dla odpowiednich stanów zdrowia przyjęto takie same wartości użyteczności jak w ramieniu interwencji.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz obniżkę użyteczności wynikającą z ich wystąpienia uwzględniono wyłącznie w pierwszym cyklu.

¹⁸ Koszty monitorowania stanowią koszty nieróżniące w przypadku porównania wnioskowanej technologii z lonkastuksymabem tezyryny, w przypadku porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami, dla których wykonana została analiza minimalizacji kosztów, tj. Axi-cel, Tisa-cel oraz GLOF, koszty te zostały uwzględnione

Modelowanie kosztów

Ze względu na nieuwzględnienie glofitamabu, lonkastuksymabu tezyryny i epkorytamabu w ramach *Danych NFZ* (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii), koszty tych substancji czynnych oszacowano w oparciu o *Dane przetargowe* (rozdział 6.1.2.).

Przyjęto, że uwzględnione w analizie kosztów-użyteczności trzecia i kolejne linie leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.

W analizie podstawowej przyjęto, że monitorowanie terapii Axi-cel i Tisa-cel obejmuje rok od rozpoczęcia leczenia, a koszty monitorowania rozkładają się równomiernie. Ze względu na to, że chory leczony terapią Axi-cel lub Tisa-cel wymaga szczególnego monitorowania po pierwszych 10 dniach po infuzji, a chorzy powinni pozostać w bliskiej odległości wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji, w analizie wrażliwości przyjęto, że pierwsze 4. tygodnie po infuzji wyczerpują całkowity koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie terapii.

Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 128,55 PLN.

W ramach kosztów leczenia paliatywnego przyjęto, że w ostatnim miesiącu życia chory przebywa w hospicjum stacjonarnym (50% chorych) lub hospicjum domowym (50% chorych).

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Minjuvi®. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Pozostałe ograniczenia

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 4 tygodnie, tj. 28 dni.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

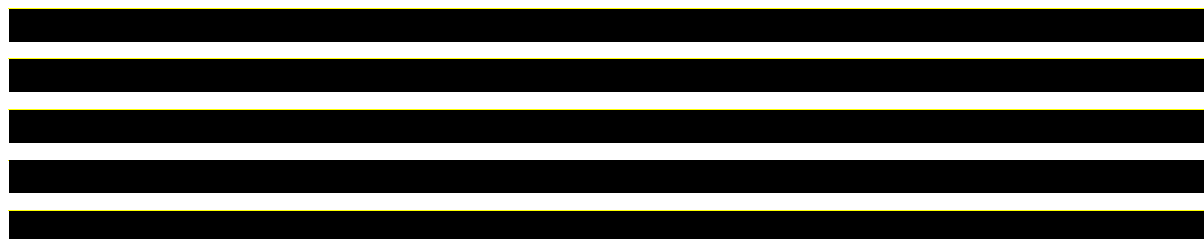
Ponadto w analizie kosztów-użyteczności przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni. W analizie minimalizacji kosztów i analizie konsekwencji kosztów przyjęto natomiast, że jeden rok ma 52 tygodnie.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania Minjuvi® względem Pola-BR, R-GemOx, Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON, EPCO w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z Pola-BR oraz R-GemOx wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Dla porównania tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem z Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON wykorzystano technikę analityczną minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Natomiast w przypadku porównania Tafa-Len z EPCO wykorzystano technikę analityczną konsekwencji kosztów (CCA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących oraz wyników zdrowotnych dla ocenianej interwencji i komparatora bez wyznaczania wartości inkrementalnych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie *Danych NFZ, Wykazu leków refundowanych, Sprawozdania NFZ, Danych przetargowych oraz Bazy leków – Medycyna Praktyczna*.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim (analiza kosztów-użyteczności) oraz 2-letnim (analiza minimalizacji kosztów, analiza konsekwencji kosztów) horyzoncie czasowym.



Po niepowodzeniu leczenia 1. linii rokowanie w R/R DLBCL jest szczególnie złe. Tradycyjne opcje leczenia drugiego rzutu obejmują schematy chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem. Chorzy osiągający całkowitą odpowiedź na leczenie ratunkowe mogą otrzymać leczenie konsolidujące za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i ASCT, w przypadku braku przeciwwskazań wynikających z wieku i chorób współistniejących. Słabe

wyniki chorych z opornym DLBCL wykazano w badaniu *SCHOLAR-1*, do którego włączono 636 chorych ze stabilną chorobą lub progresją choroby (raportowaną jako najlepsza odpowiedź na chemioterapię) lub u których wystąpił nawrót choroby w czasie 12 miesięcy od ASCT. W badaniu, ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 26% (przy czym CR raportowano jedynie u 7% chorych), natomiast mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 6,3 miesiąca. Wyniki były konsekwentnie słabe w podgrupach chorych (szczególnie u chorych z czynnikami wysokiego ryzyka, np. IPI>2 lub z nawrotem choroby w czasie 12 mies. od przeszczepienia) [Crump 2017].

Od czasu opublikowania danych z badania *SCHOLAR-1* dostępne stały się nowe terapie 2L, takie jak terapie komórkami CAR-T (wskazane dla chorych z nawrotem choroby w czasie 12 miesięcy od terapii 1L) i Pola-BR (dla chorych R/R niekwalifikujących się do przeszczepienia). Terapie komórkami CAR-T nie są jednak odpowiednie dla wielu chorych, a znaczna część chorych nie reaguje na Pola-BR (Sehn 2020). Terapie komórkowe CAR-T były badane głównie u kwalifikujących się do przeszczepienia, młodszych chorych z dobrym stanem sprawności (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0-1). Mimo, że u tych chorych osiągane są obiecujące wskaźniki odpowiedzi, ich powszechne stosowanie ograniczone jest przez czasochłonny charakter produkcji komórek CAR-T i potencjalnie zagrażającą życiu toksyczność (zwłaszcza zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność) [Sehn 2020].

Mediana wieku chorych z R/R DLBCL to >70 lat. Chorzy z R/R DLBCL są więc znacznie obciążeni chorobami współistniejącymi i często nie mogą być poddani ASCT czy terapii komórkami CAR-T (NCCN 2025, Sehn 2021, Perrone 2022). Ponadto oczekiwanie na rozpoczęcie terapii CAR-T u chorych z szybko postępującą chorobą może wymagać dodatkowego zastosowania terapii pomostowych. W konsekwencji, zastosowanie terapii pomostowych może pogorszyć stan sprawności ze względu na działania niepożądane lub nieskuteczność tych terapii, a ostatecznie doprowadzić do braku możliwości kwalifikacji do leczenia (Sehn 2021, Perrone 2022). U chorych, u których nie można przeprowadzić intensywnego leczenia ratunkowego i auto-HSCT i/lub allo-HSCT ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy (PTOK 2020). Istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna na bardziej skuteczne i dobrze tolerowane opcje terapeutyczne dla tych chorych.

Ponadto około 30% chorych z DLBCL otrzymuje leczenie 3. linii (Kanas 2022). Rokowanie w tej grupie chorych szybko się pogarsza, oczekiwana długość życia wynosi mniej niż 12 miesięcy, a jakość życia jest znacznie obniżona (Ma 2021, Crump 2017, Epperla 2019, Ayers 2020, Ip 2022).

Należy mieć również na uwadze, że proces rozpoznania DLBCL jest dość trudny, jeśli objawom nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach. Niespecyficzne objawy mogą sugerować szereg innych chorób (Warzocha 2017). U niemal połowy chorych do rozpoznania dochodzi dopiero, gdy choroba osiąga stadium III-IV. Dla nieleczzonej choroby mediana przeżycia wynosi <1 rok (Flowers 2010).

Mając na względzie powyższe, zaprzestanie finansowania tafasytamabu w analizowanej populacji docelowej, tj. u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, znacznie ograniczyłoby możliwości terapeutyczne. Warto podkreślić, że rokowania w R/R DLBCL w przypadku braku kwalifikacji do ASCT są wyjątkowo niekorzystne i brak takiego leczenia spowodowałby wysoką niezaspokojoną potrzebę leczniczą (Salles 2019). Należy w tym miejscu zaznaczyć, że już w 2022 r. AOTMiT dostrzegła niezaspokojoną potrzebę w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT co zostało przedstawione w opracowaniu stanowiącym część Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego (AOTMiT_TLI 2022). Dodatkowo produkt leczniczy Minjuvi® w 2022 r. uzyskał pozytywną rekomendację dotyczącą uwzględnienia tego leku w pierwszej kolejności (kategoria A) na wykazie TLI (ORP AOTMiT 2022). Brak finansowania tafasytamabu miałby szczególnie negatywny wpływ na chorych w 2. linii leczenia, w której opcje terapeutyczne są bardziej ograniczone niż w 3. linii leczenia –

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy także podkreślić opinie ekspertów klinicznych, które wskazują, że produkt leczniczy Minjuvi® jest szansą dla chorych starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, u których przeprowadzenie ASCT nie jest bezpieczne. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, Tafa-Len jest jedyną opcją terapeutyczną w tej grupie chorych, która zapewnia długotrwałą remisję i dobrą kontrolę choroby. Finansowanie Tafa-Len w Programie lekowym B.12.FM zwiększa

możliwość indywidualizacji leczenia, dzięki możliwości doboru optymalnej dla chorego terapii (*Hematoonkologia 2023*).

Konieczne wydaje się zatem dalsze finansowanie tafasytamabu, tj. terapii o nowatorskim mechanizmie działania, która zapewnia szansę na długotrwałą odpowiedź, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz nie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi powodowanymi chemioterapią oraz terapiami CAR-T. Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem wykazał zarówno skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, jak i wpływ immunomodulujący u chorych w populacji docelowej. Warto również zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku są obecnie pełniejsze niż w momencie rozpoczęcia refundacji tej terapii i wskazują na korzyści terapeutyczne uzyskiwane u chorych w populacji docelowej.

Reasumując, tafasytamab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wykazuje wysoką, długookresową skuteczność. Brak dalszego finansowania produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamabu) w ≥ 2 . linii leczenia chorych z opornym i nawrotowym DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, spowodowałby powstanie niezaspokojonej potrzeby leczniczej. Potrzeba ta byłaby szczególnie wysoka w 2. linii leczenia, która oferuje bardziej ograniczone opcje terapeutyczne niż kolejne linie leczenia. W związku z tym zasadne wydaje się przedłużenie finansowania produktu leczniczego Minjuvi® w ramach *Programu lekowego B.12.FM* w populacji docelowej.

Konkludując należy oczekiwać, że odnowienie decyzji refundacyjnej dla tafasytamabu stosowanego u chorych od drugiej linii leczenia przyczyni się do utrzymania zmniejszonej, przedwczesnej umieralności z powodu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (nowotwór złośliwy). Ponadto, odnowienie decyzji refundacyjnej dla leku Minjuvi® wpłynie na utrzymanie wydłużonego przeżycia oraz przyczyni się do utrzymania poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 5 publikacji: *NICE TA883*, *Kurte 2024*, *Kurte 2023*, *CADTH 2022*, *Calamia 2021*. Szczegóły dotyczące analiz w odnalezionych publikacjach zostały przedstawione w rozdziale 11.2.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, której wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, całkowitych kosztów inkrementalny porównywanych terapii jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących tafasytamab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem z komparatorami, w przypadku porównania wnioskowanej technologii z Pola-BR i R-GemOx (komparatorami, dla których wykonano technikę kosztów-użyteczności) przedstawiono dodatkowy wariant wynikowy analizy, w którym jako źródło efektywności klinicznej do modelowania PFS i OS dla Pola-BR i R-GemOx wykorzystano dane z analiz MAIC (*Cordoba 2022*, [redacted]).

Szczegółowy opis metodyki uwzględnionych analiz MAIC przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

Krzywe PFS i OS dla Pola-BR i R-GemOx zostały odtworzone z krzywej PFS i OS dla Tafa-Len z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie wyników analiz MAIC (Tafa-Len stanowiło referencję dla wyników HR).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynników hazardu (HR) uzyskane na podstawie wyników analiz MAIC (*Cordoba 2022*, [redacted]).

Tabela 115.
Współczynniki HR uzyskane na podstawie wyników analiz MAIC (*Cordoba 2022*, [redacted])

Terapia	Punkt końcowy	HR vs Tafa-Len	Źródło
Pola-BR	OS	0,55 / 2,44*	<i>Cordoba 2022</i>

Terapia	Punkt końcowy	HR vs Tafa-Len	Źródło
	PFS	0,70 / 2,56*	
R-GemOx	OS	1,82	Cordoba 2022
	PFS	1,69	

*współczynniki HR zmienne w czasie - przed i po 4 miesiącach

Dyskontynuację terapii Pola-BR i R-GemOx opisano w rozdziale 5.2.3. (druga opcja modelowania TTD dla terapii Pola-BR i R-GemOx).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności uwzględniające efektywność kliniczną terapii Pola-BR oraz R-GemOx na podstawie danych z analiz MAIC (Cordoba 2022, [REDACTED]) przedstawiono poniżej.

Tabela 116.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariantcie alternatywnym uwzględniającym dane z analiz MAIC (Cordoba 2022, [REDACTED])

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

--	--	--	--	--	--	--

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 117.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	113 163
#2	DLBCL OR Diffuse large B-cell lymphoma	35 358
#3	#1 AND #2	141

Data ostatniego wyszukiwania: 16.12.2024

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

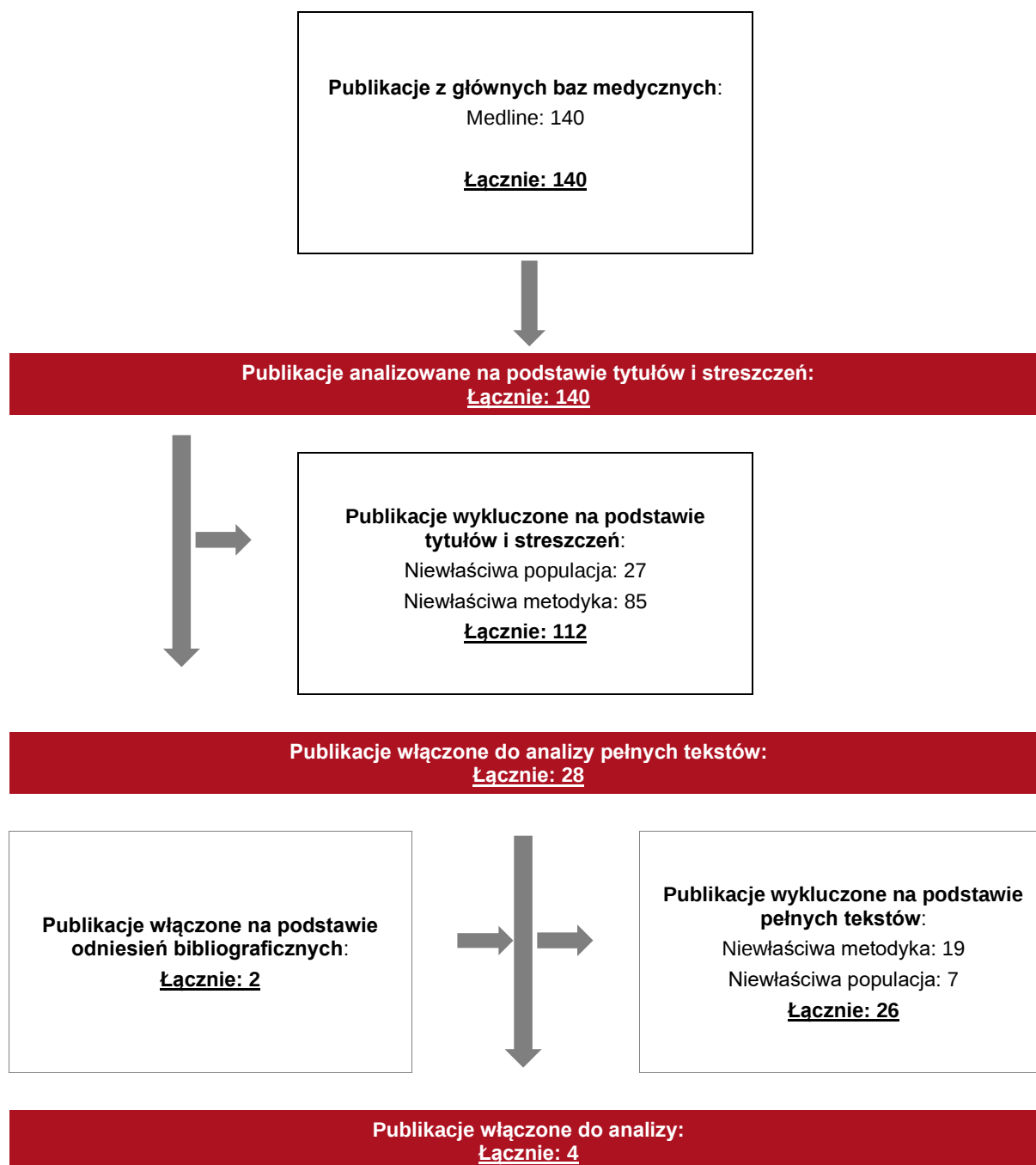
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 15.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 140 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 28 publikacji. Po przeprowadzeniu analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych, w tym 2 publikacje na podstawie odniesień bibliograficznych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Shah 2021*, *Patrick 2021*, *Patrick 2019*, *Wang 2018*.

W publikacji *Shah 2021* dokonano oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*, pol. Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej) i EQ-5D-5L u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, u których zastosowano leczenie selinexorem. Opisywane dane zostały zebrane w jednoramiennym badaniu fazy IIb – SADAL. Do badania włączono 127 osób, przy czym kwestionariusz EQ-5D wypełniło 89 badanych.

W publikacjach *Patrick 2019* i *Patrick 2021* przedstawiony jest wpływ terapii CAR-T - lisocabtagene maraleucel (liso-cel) na jakość życia chorych z opornym/nawrotowym LBCL. Publikacje opisują wyniki z otwartego, nierandomizowanego, wieloośrodkowego badania *TRANSCEND NHL 001*. Do wspomnianego badania rekrutowani byli chorzy z różnorodnymi podtypami histologicznymi LBCL, w tym również DLBCL NOS (ang. *not otherwise specified*, niesklasyfikowany gdzie indziej) oraz DLBCL przekształconego z chłoniaka indolentnego, z niepowodzeniem przynajmniej 2 wcześniejszych terapii. Populacja DLBCL, która wypełniła kwestionariusz EQ-5D wynosi 150, spośród całej populacji LBCL biorącej 186 chorych, którzy wzięli udział w badaniu. Obie publikacje *Patrick 2019* oraz *Patrick 2021* opisują to samo badanie, przy czym praca późniejsza to opracowanie pełno-tekstowe obejmujące dłuższą datę odcięcia danych.

Do badania Wang 2018 włączono 319 chorych z DLBCL z brytyjskiego badania populacyjnego *Haematological Malignancy Research Network*, którzy w latach 2004-2015 wypełnili co najmniej jeden kwestionariusz EQ-5D-5L.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 118.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Publikacja	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby		Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu, którzy wypełnili kwestionariusz
Shah 2021	EQ-5D-5L	Progresja	Początek leczenia	0,731	0,668-0,793	89
			Koniec leczenia	0,669	0,619-0,719	44
		Stabilna choroba	Początek leczenia	0,783	0,756-0,809	89
			Koniec leczenia	0,721	0,658-0,784	14
		Odpowiedź	Początek leczenia	0,801	0,741-0,861	89
			Koniec leczenia	0,739	0,689-0,790	31
Patrick 2021	EQ-5D-5L	Baseline		0,82	± 0,12	186
Patrick 2019	EQ-5D-5L	Baseline		0,817	± 0,12	186
		1 miesiąc		0,794	± 0,157	165
		2 miesiąc		0,837	± 0,136	150
		3 miesiąc		0,822	± 0,145	138
		6 miesiąc		0,833	± 0,122	85
		9 miesiąc		0,833	± 0,122	65
		12 miesiąc		0,848	± 0,157	38
Wang 2018	EQ-5D-5L	Pierwsza linia leczenia		0,81	± 0,016	319
		Pierwsza remisja		0,83	± 0,012	
		Druga linia leczenia		0,66	± 0,025	
		Druga remisja		0,81	± 0,057	
		Trzecia i kolejne linie leczenia		0,59	± 0,093	

Publikacja	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu, którzy wypełnili kwestionariusz
	EQ-5D-3L	Trzecia i kolejne remisje	0,70	± 0,059	
		Pierwsza linia leczenia	0,73	± 0,019	
		Pierwsza remisja	0,76	± 0,013	
		Druga linia leczenia	0,53	± 0,065	
		Druga remisja	0,69	± 0,081	
		Trzecia i kolejne linie leczenia	0,53	± 0,105	
		Trzecia i kolejne remisje	0,58	± 0,116	

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B;
- **interwencja:** Tafa-Len;
- **komparatory:** Pola-BR, R-GemOx, Axi-cel, Tisa-cel, GLOF, LON, EPCO;

- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 119.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 928 698	131 893
#2	(Monjuvi* OR Minjuvi* OR tafasitamab OR tafasitamab-cxix OR MOR208 OR "MOR-208" OR "MOR-00208" OR "MOR00208" OR "Xmab5574" OR "Xmab-5574" OR "L01FX12" OR "1422527-84-1" OR "DB15044" OR "QQA9MLH692" OR "D11601")	111	57
#3	#1 AND #2	4	4

Data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2025

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 120.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Minjuvi	1
2	tafasitamab	4

Data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2025

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

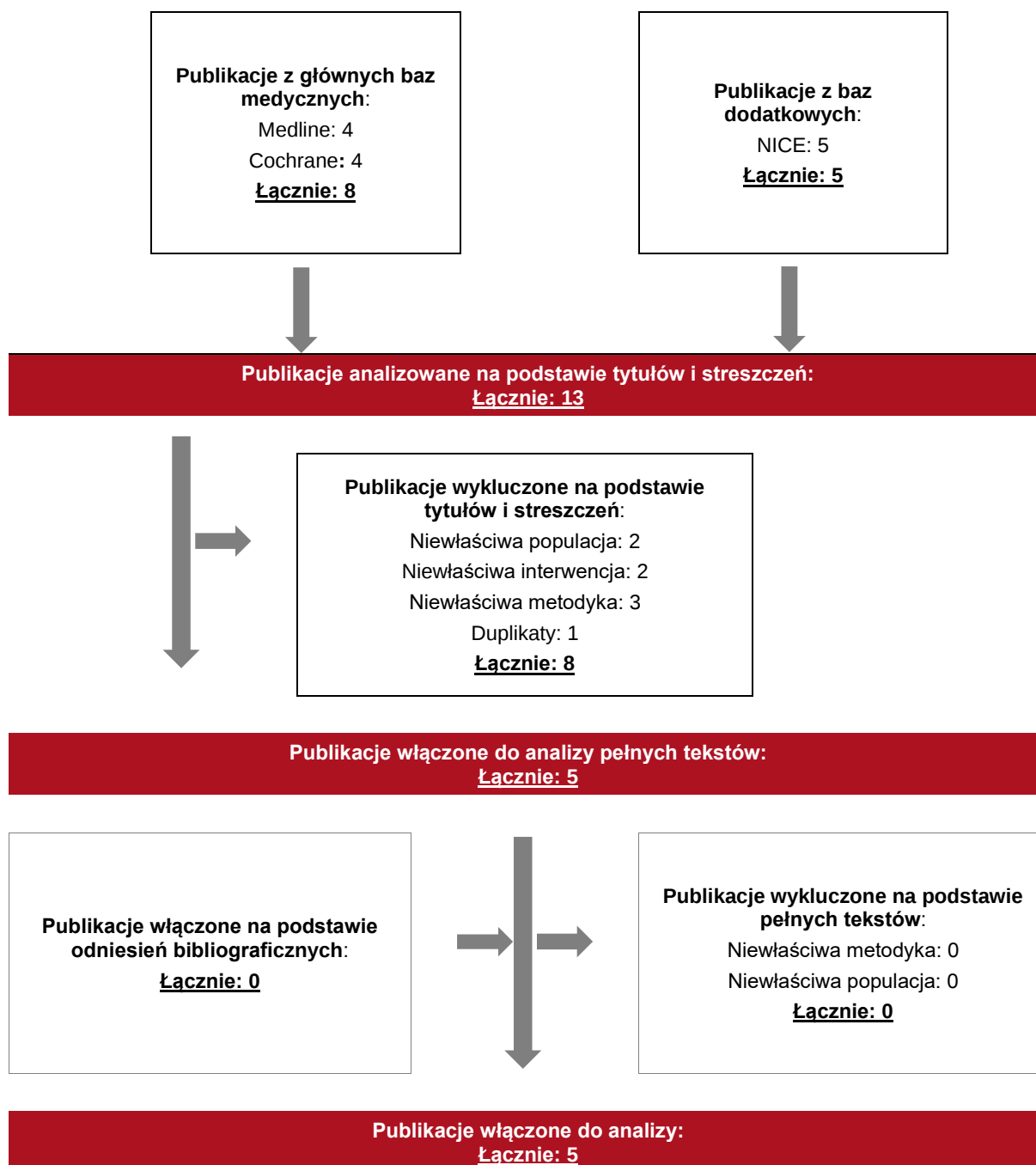
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 16.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 13 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 4 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 5 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji: *NICE TA883*, *Kurte 2024*, *Kurte 2023*, *CADTH 2022*, *Calamia 2021*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

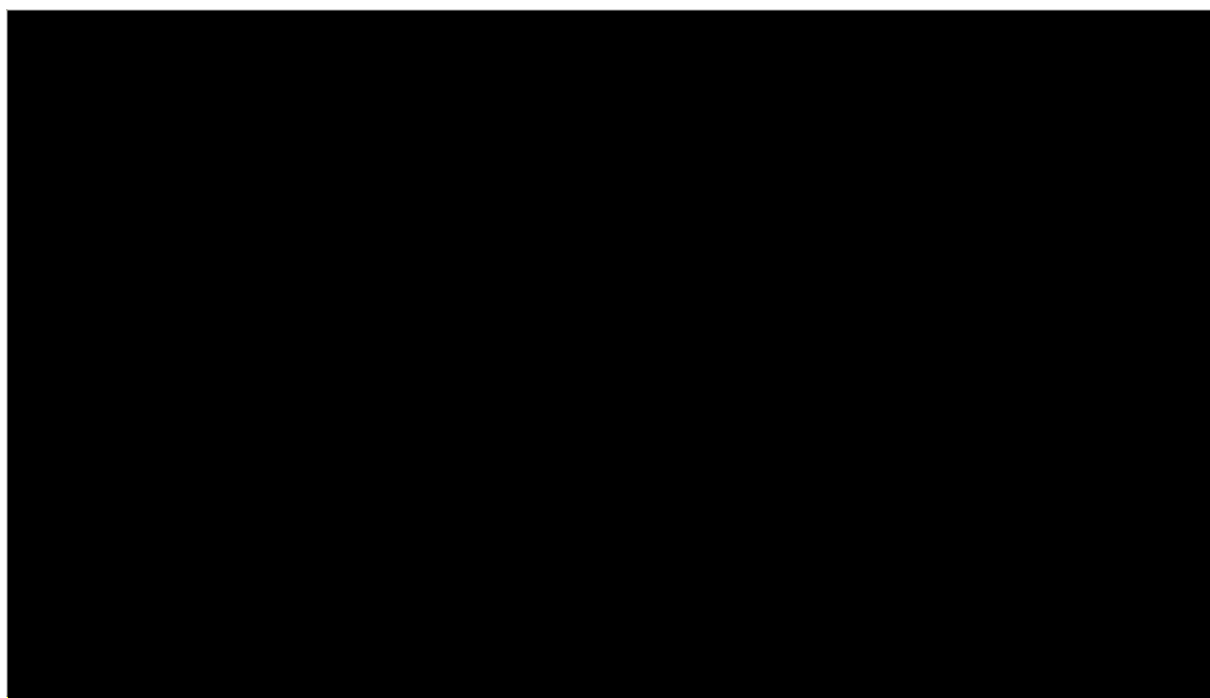
Ostatecznie, w pracy odnaleziono 5 analiz ekonomicznych. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.3. Testowanie proporcjonalności hazardu w badaniu Re-MIND 2

15.3.1. Krzywe KM Tafa-Len - niedopasowane vs dopasowane jednostkowo

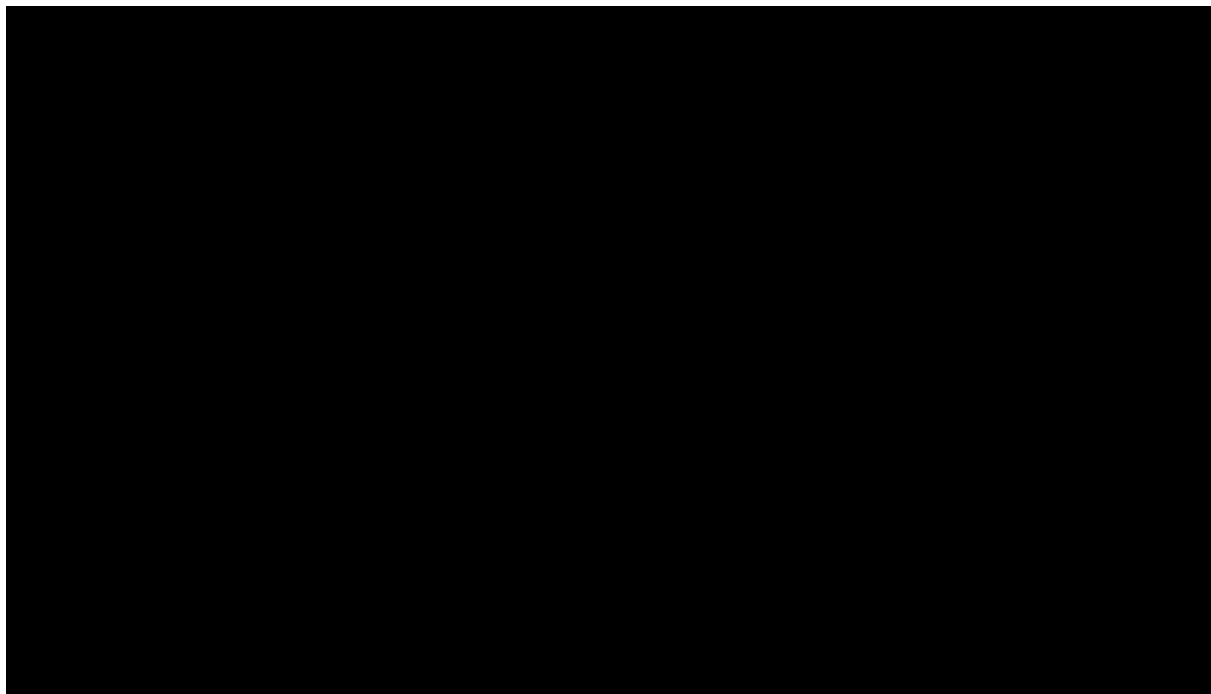
Rysunek 17.

Niedopasowana krzywa KM (PFS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji Pola-BR z badania Re-MIND 2 (2L+)



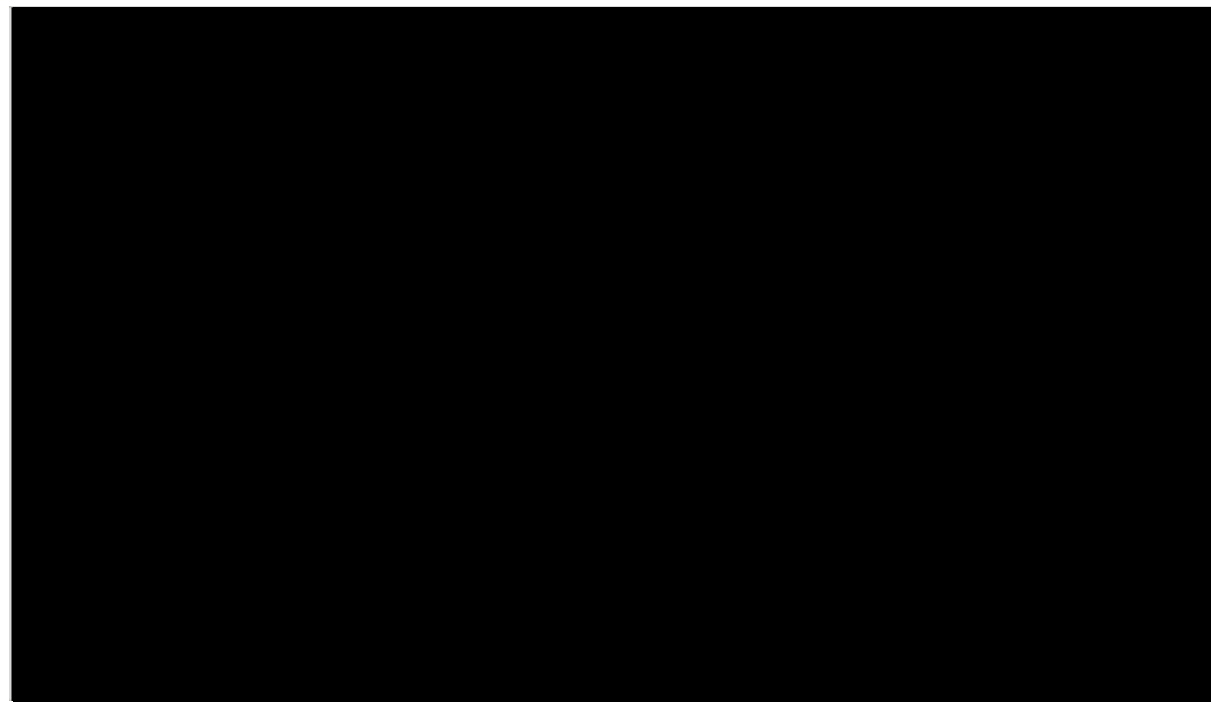
Rysunek 18.

Niedopasowana krzywa KM (PFS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji R-GemOx z badania Re-MIND 2 (2L+)

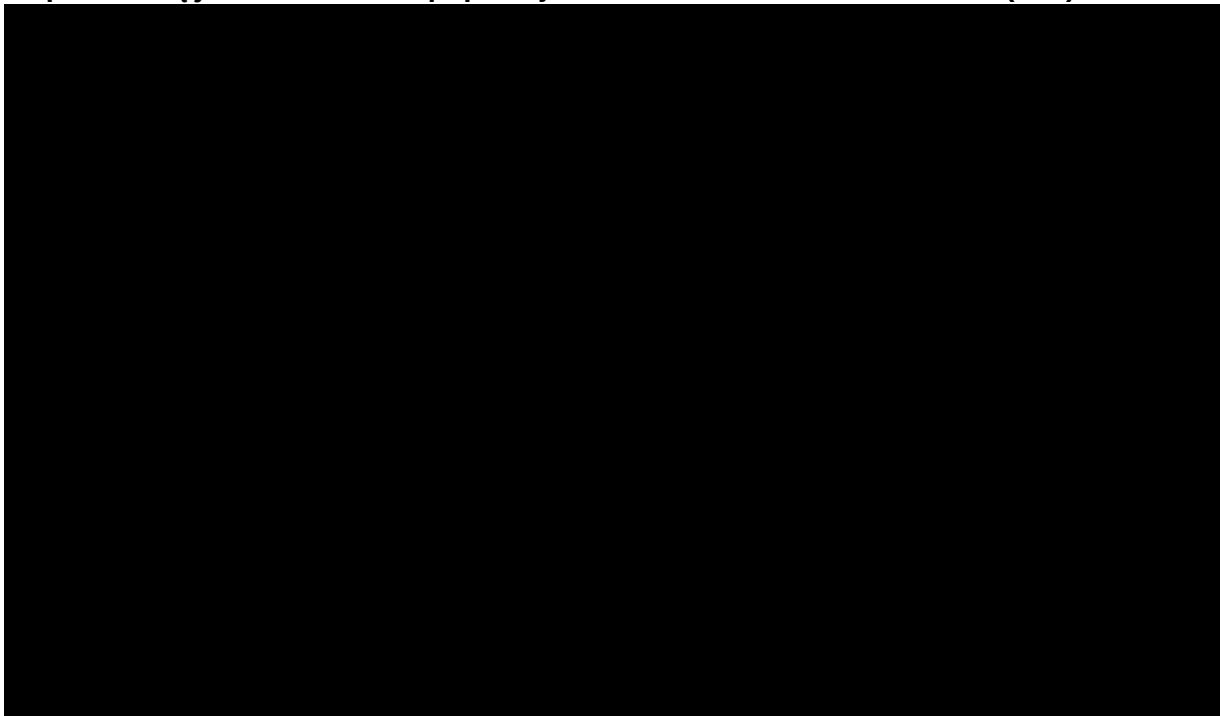


Rysunek 19.

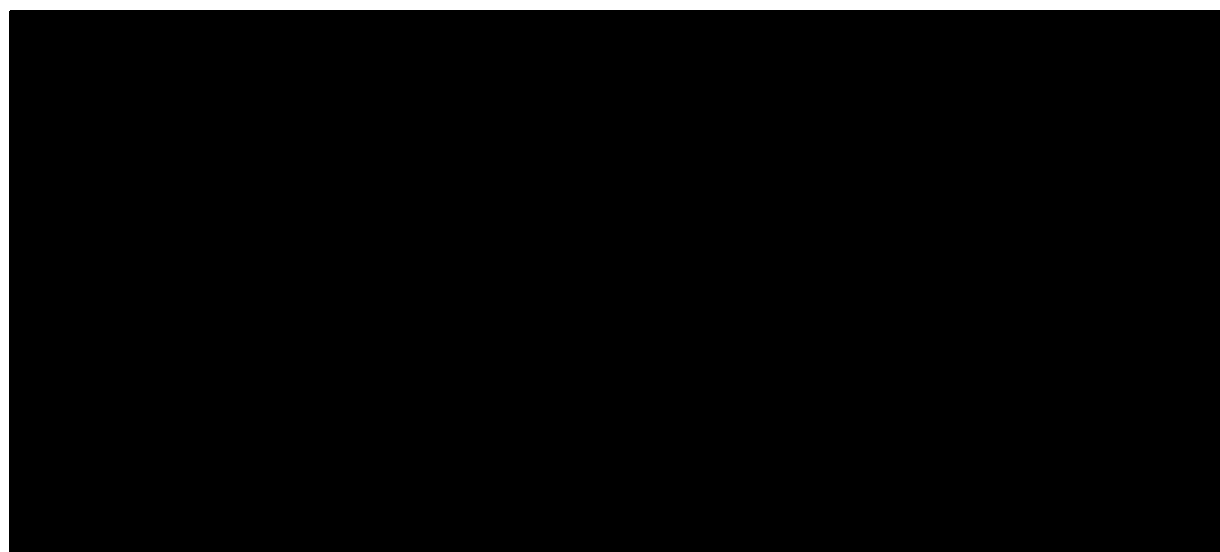
Niedopasowana krzywa KM (OS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji Pola-BR z badania Re-MIND 2 (2L+)

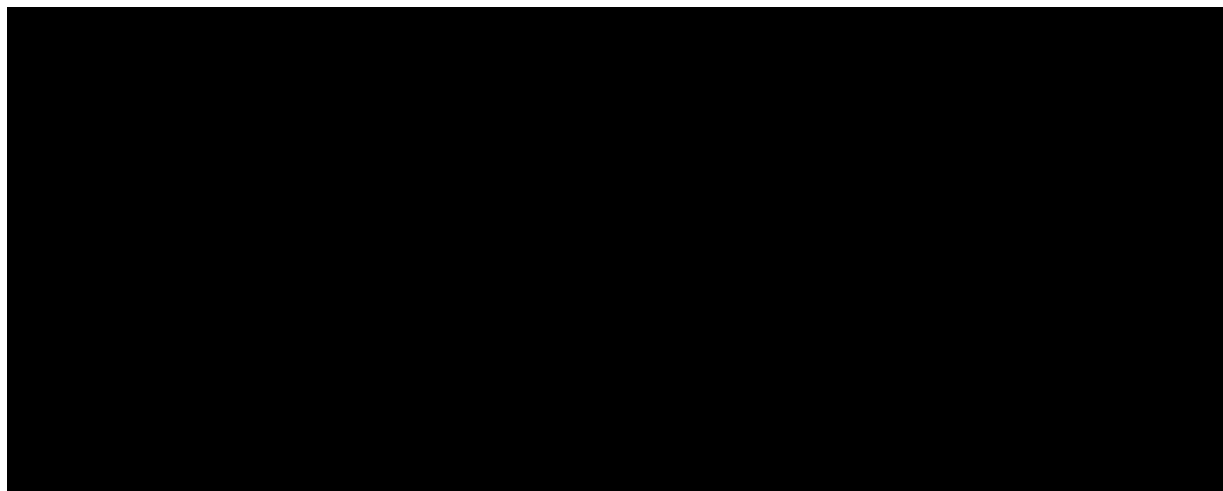


Niedopasowana krzywa KM (OS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji R-GemOx z badania Re-MIND 2 (2L+)



Podsumowanie wyników testów proporcjonalności hazardu oraz analizy wykresów

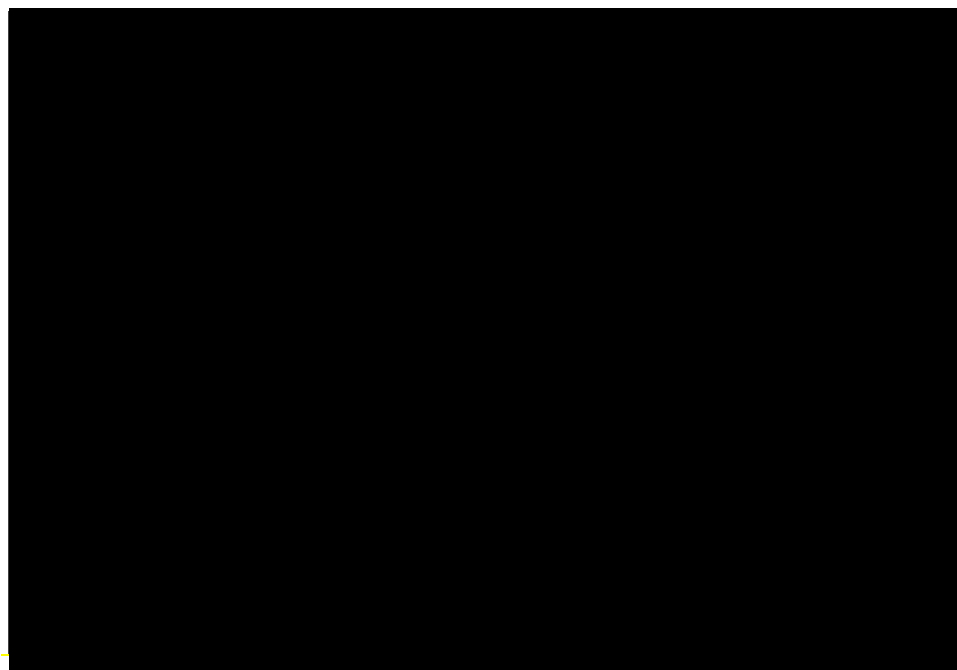




15.3.3. Wykresy log-skumulowanego hazardu w czasie oraz rezyduów Schoenfelda

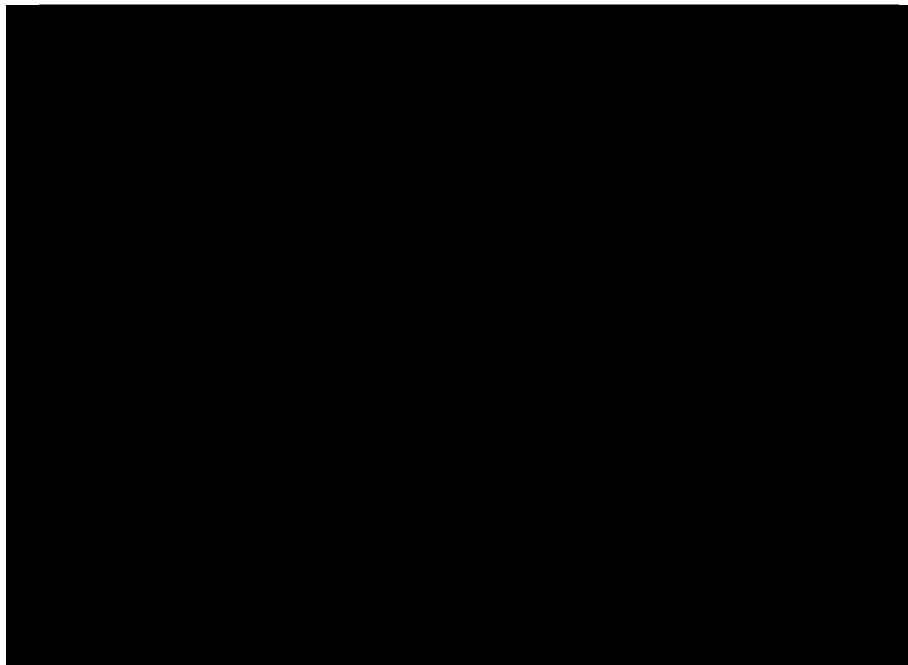
Rysunek 21.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+)



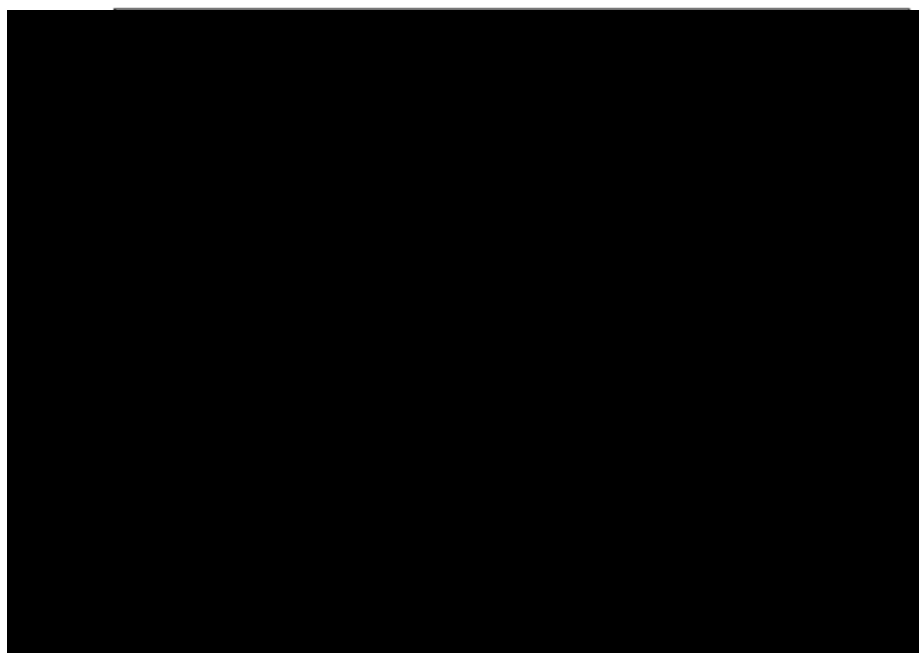
Rysunek 22.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+)



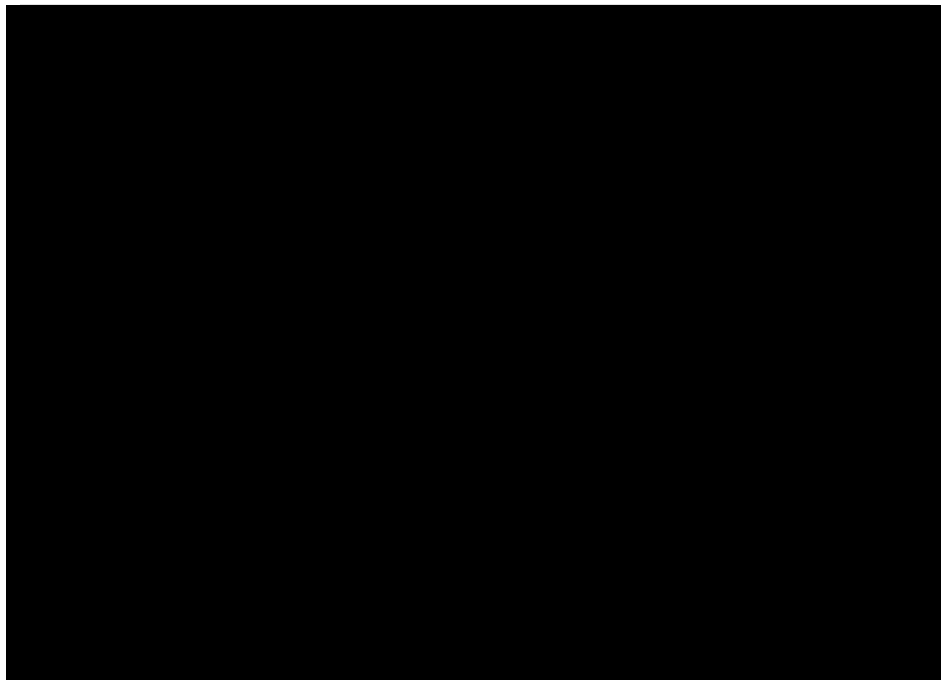
Rysunek 23.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+)



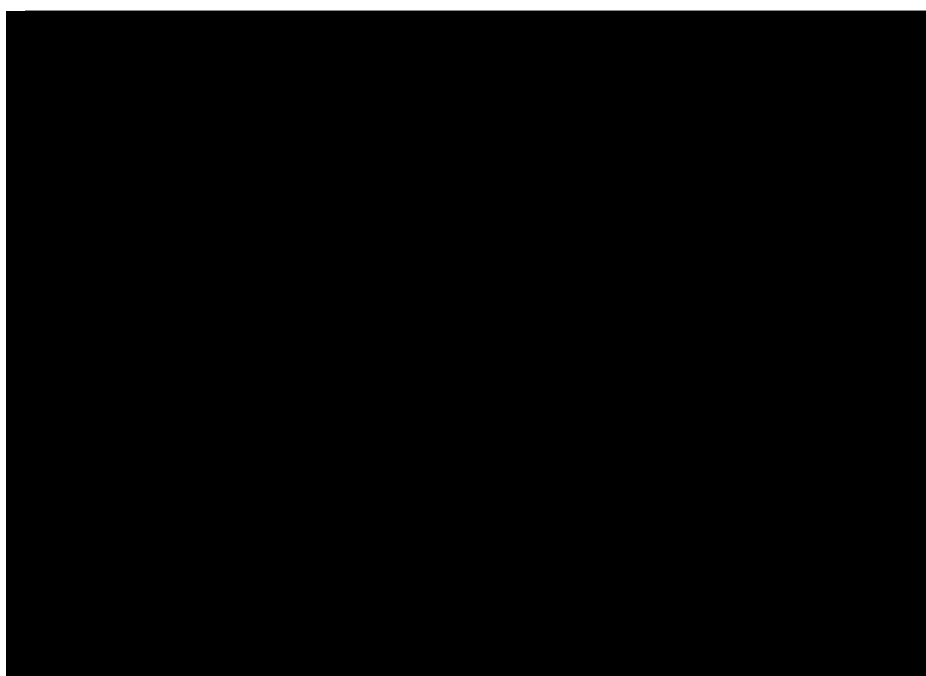
Rysunek 24.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+)



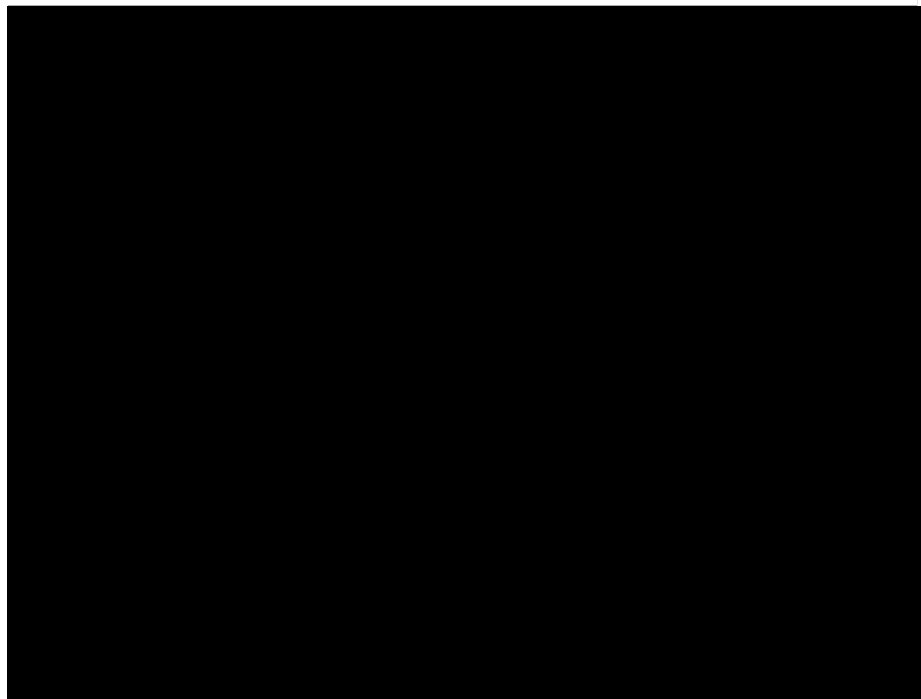
Rysunek 25.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+)



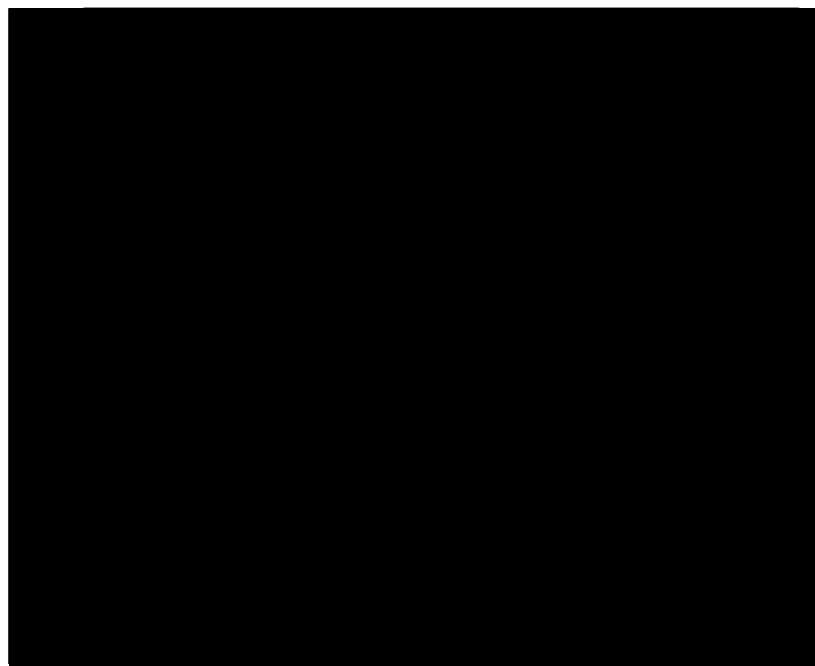
Rysunek 26.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+)



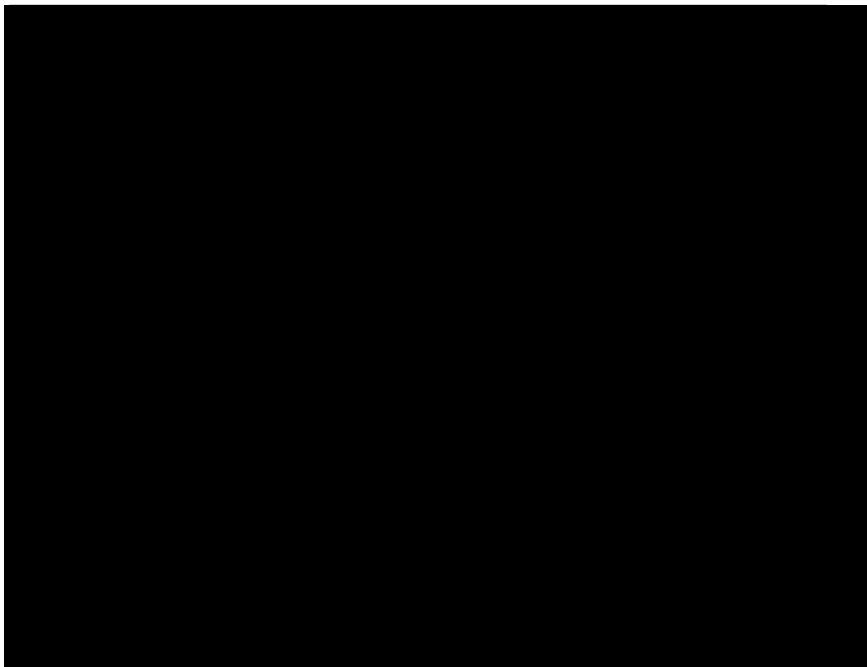
Rysunek 27.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+)



Rysunek 28.

Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+)



15.4. Dopasowanie rozkładów do krzywych KM

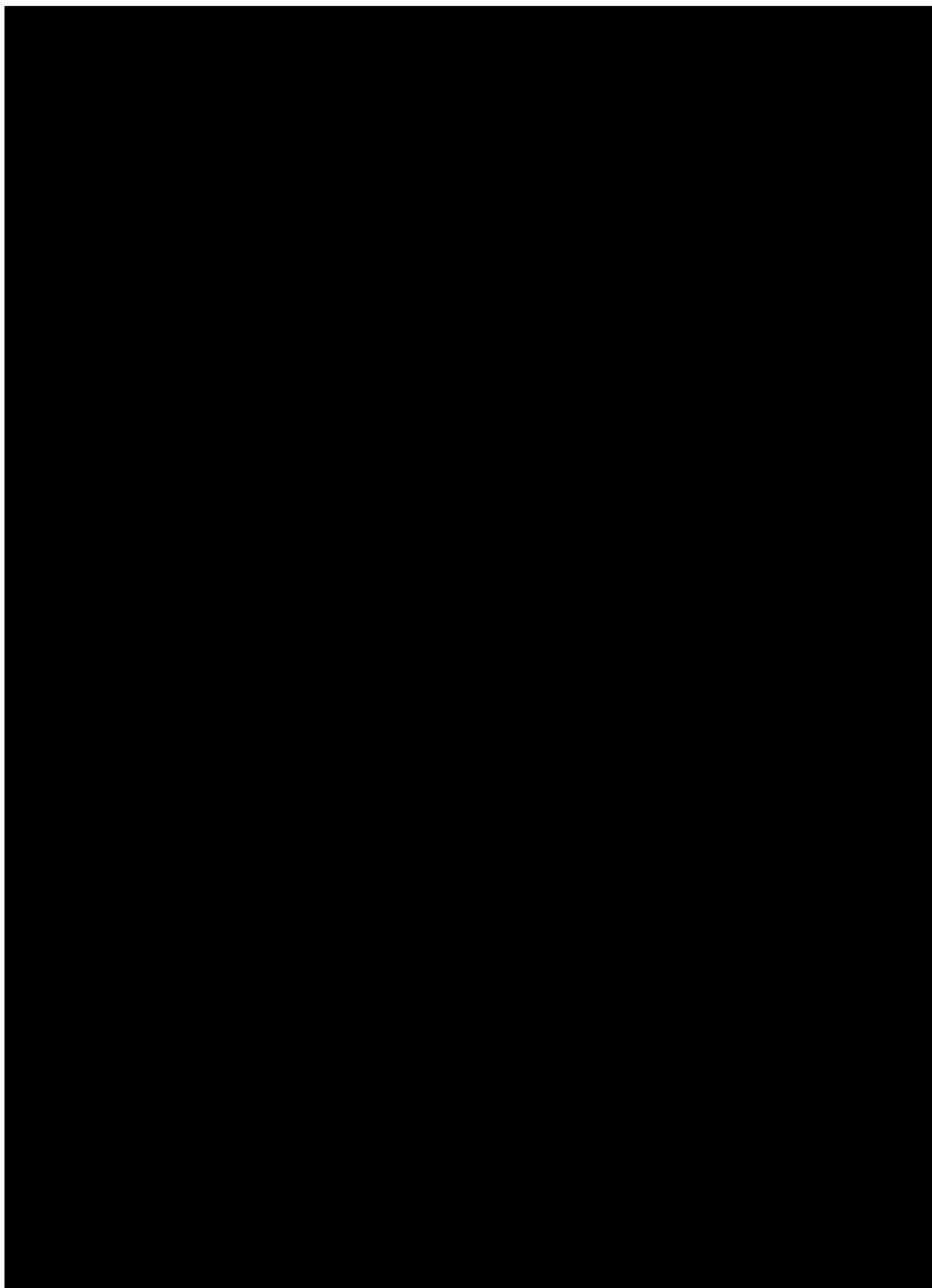
15.4.1. Parametry dopasowanych rozkładów

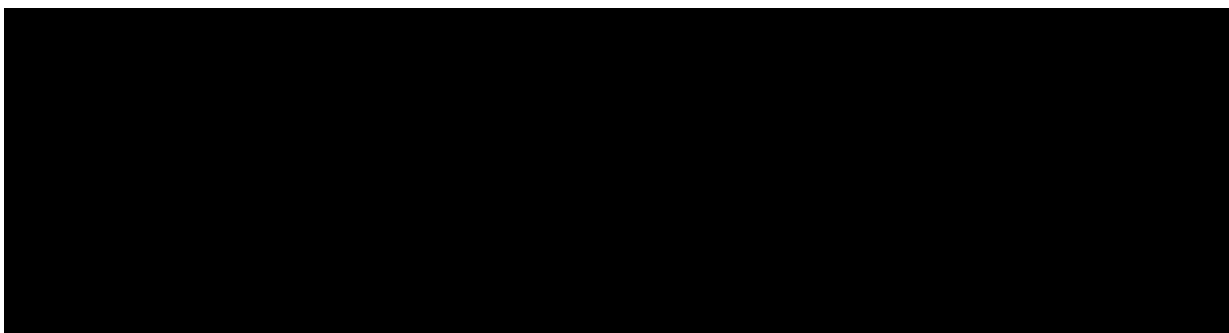
W poniższej tabeli zgromadzono parametry dopasowanych rozkładów. Pogrubiono parametry dla krzywych, które cechują się minimalną wartością AIC+BIC (załącznik 15.4.2.).

Tabela 122.

Parametry dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM

Parametry	Wartość
Parametry dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM	



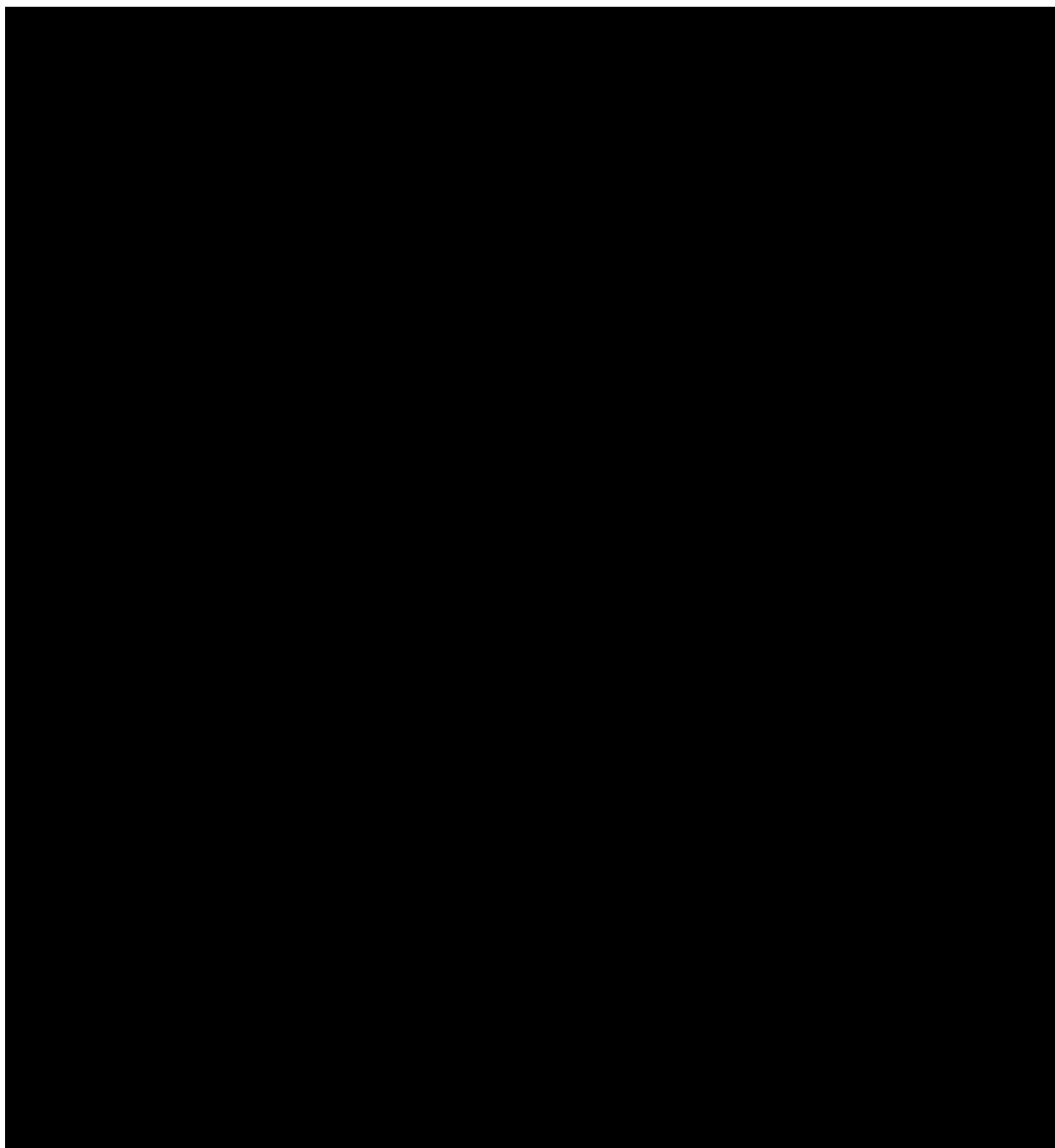


15.4.2. Dobór krzywych na podstawie kryteriów AIC i BIC

Jakość dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM oceniano z wykorzystaniem kryterium informacyjnego Akaike (AIC) oraz Bayesa (BIC). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 123.

Wyniki oceny jakości dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM – kryterium Akaike i Bayesa

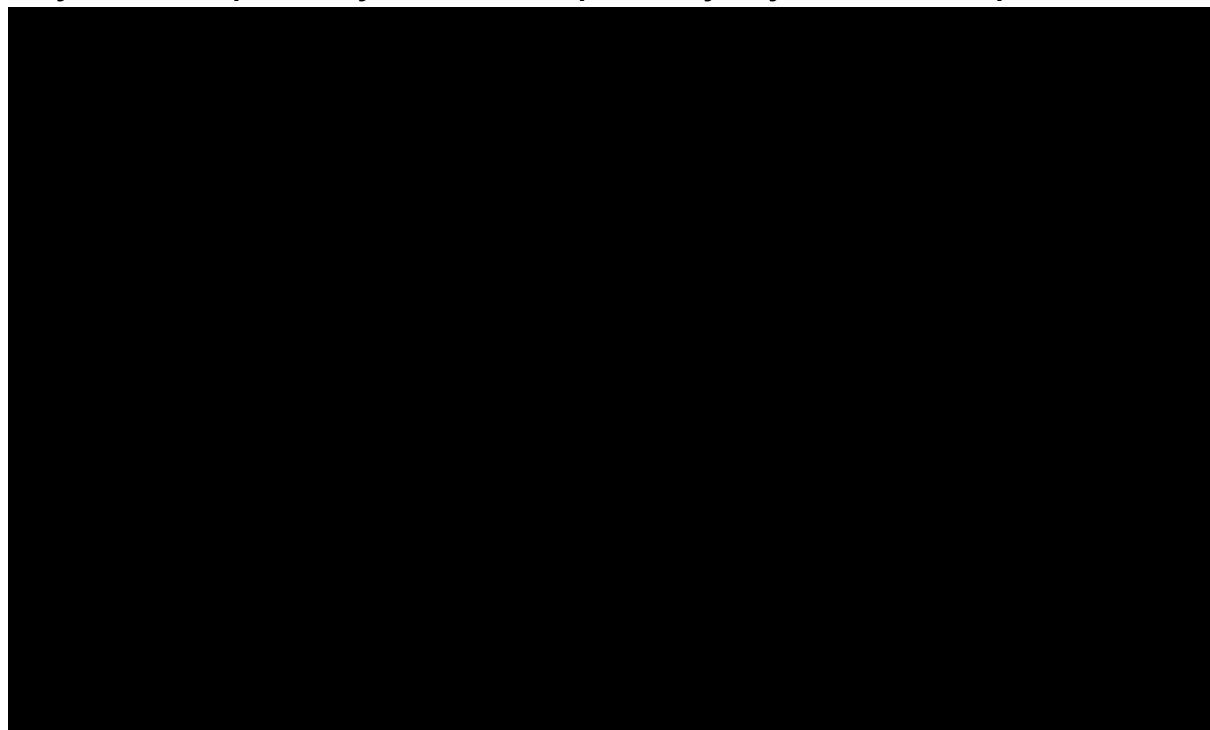


15.4.3. Wykresy krzywych KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi

Na poniższych wykresach przedstawiono wizualne uzasadnienie doboru krzywych parametrycznych PFS, OS oraz TTD (wyłącznie dla populacji na ≥ 2 linii leczenia).

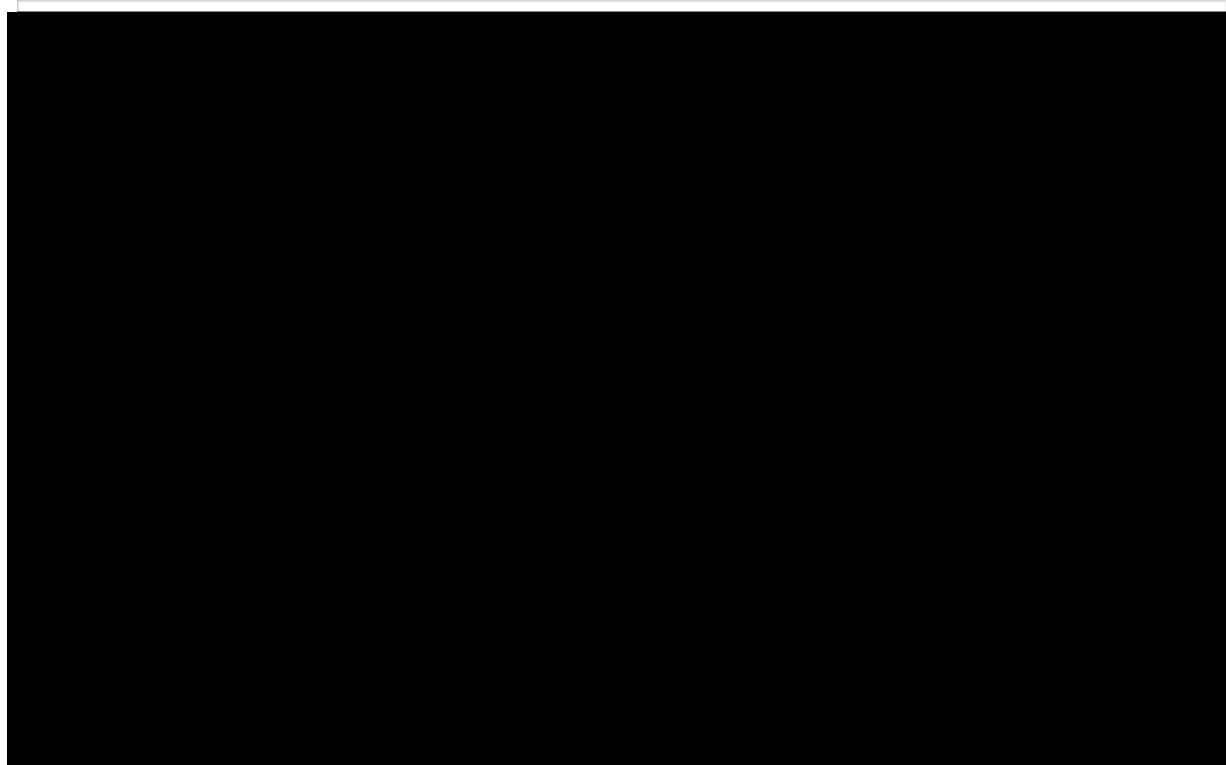
Rysunek 29.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS w terapii Tafa-Len



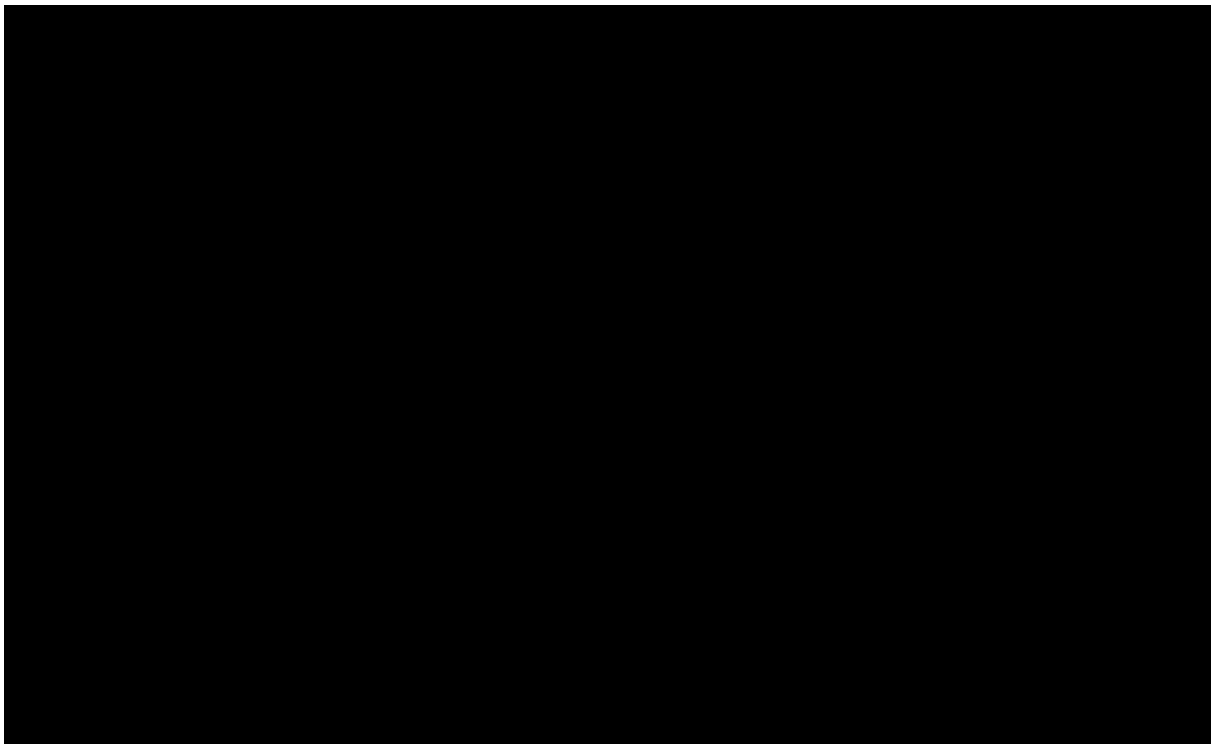
Rysunek 30.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS w terapii Pola-BR



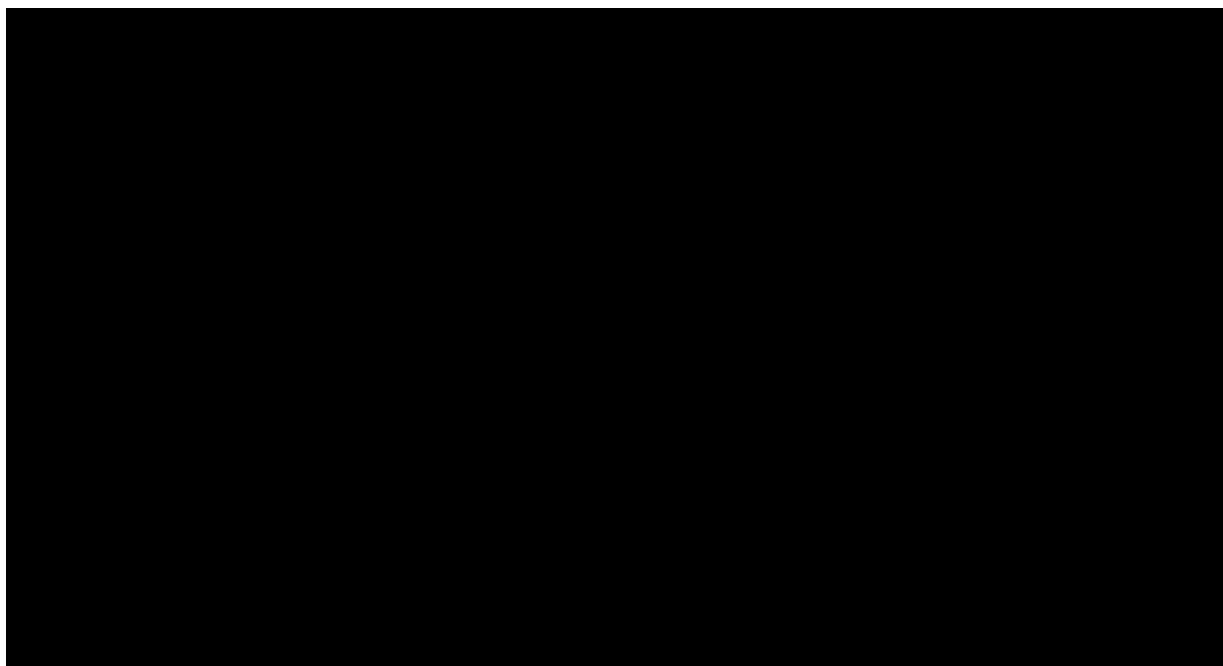
Rysunek 31.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS w terapii R-GemOx



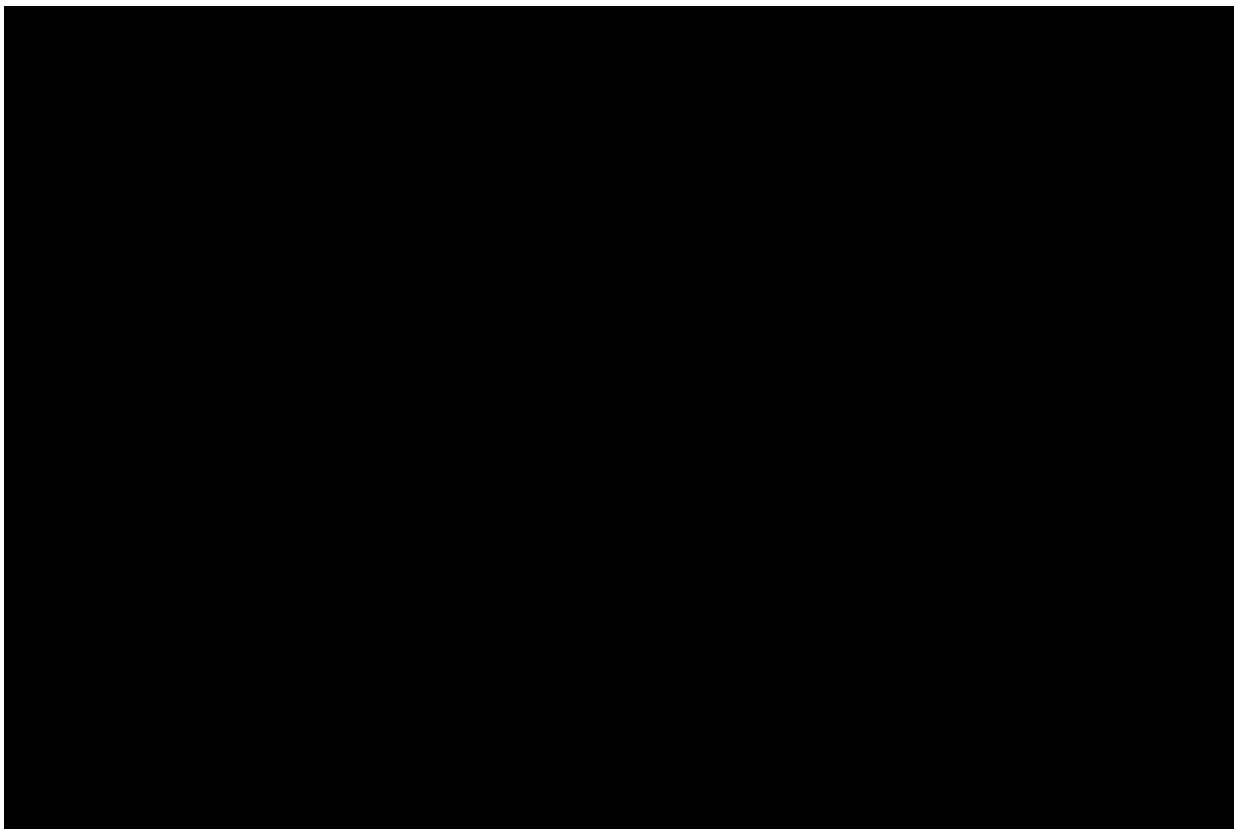
Rysunek 32.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS w terapii Tafa-Len



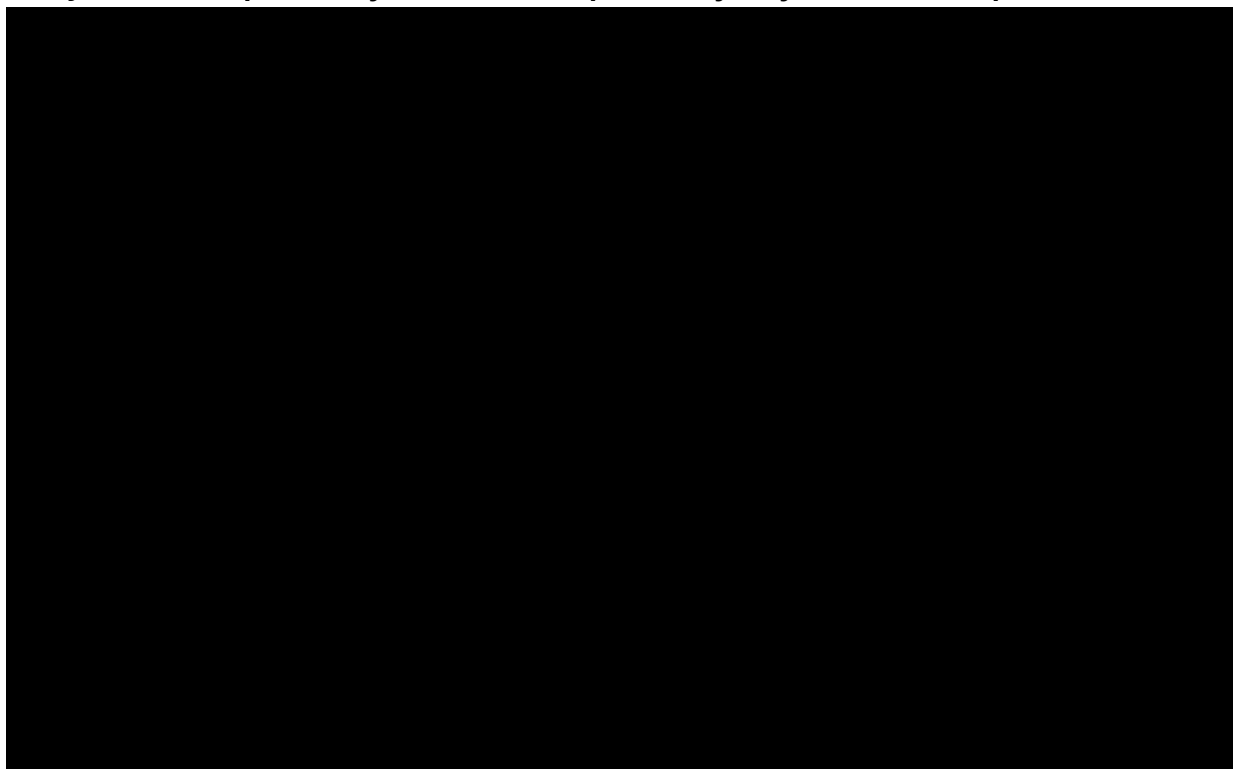
Rysunek 33.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS w terapii Pola-BR



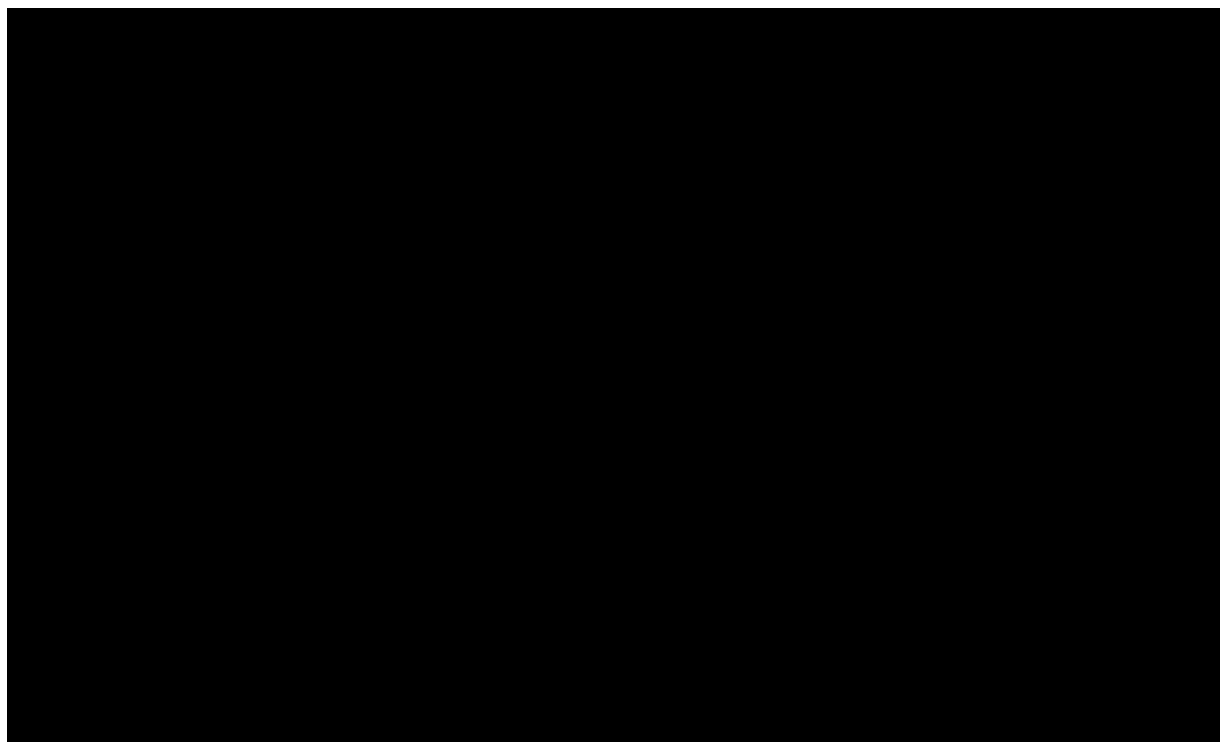
Rysunek 34.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS w terapii R-GemOx



Rysunek 35.

Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - TTD stosowania Tafa



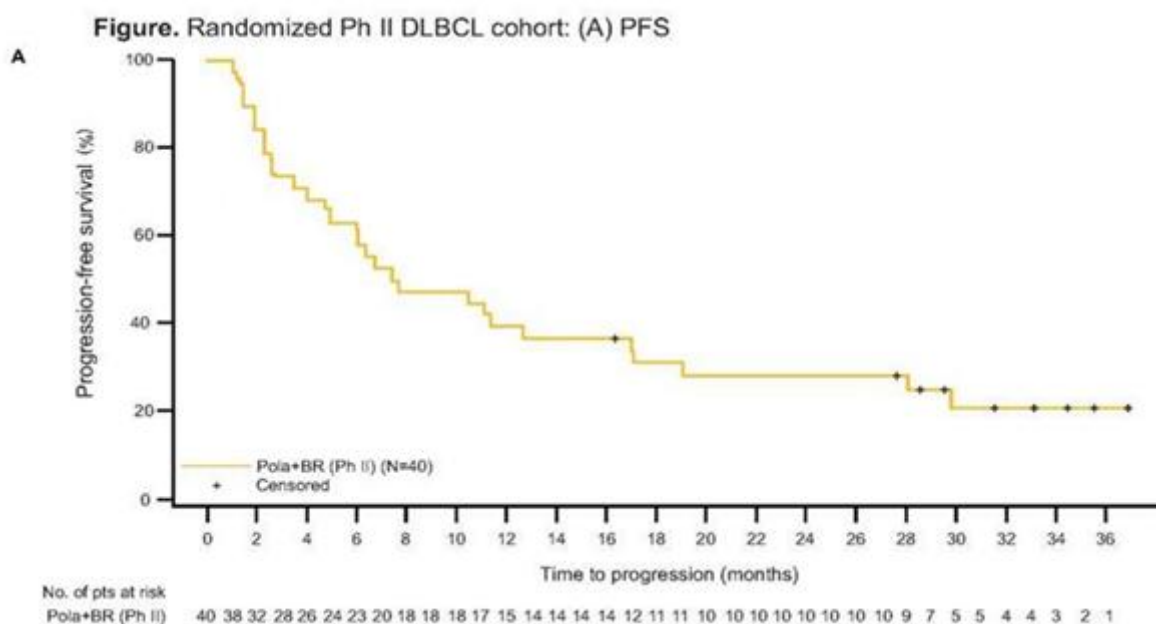
15.5. Porównanie efektywności klinicznej Pola-BR z danymi zewnętrznymi

Prognozy uzyskane z modeli parametrycznych dla terapii Pola-BR porównano z danymi z publikacji *Sehn 2020* i *Northend 2021*.

Pola-BR PFS

Rysunek 36.

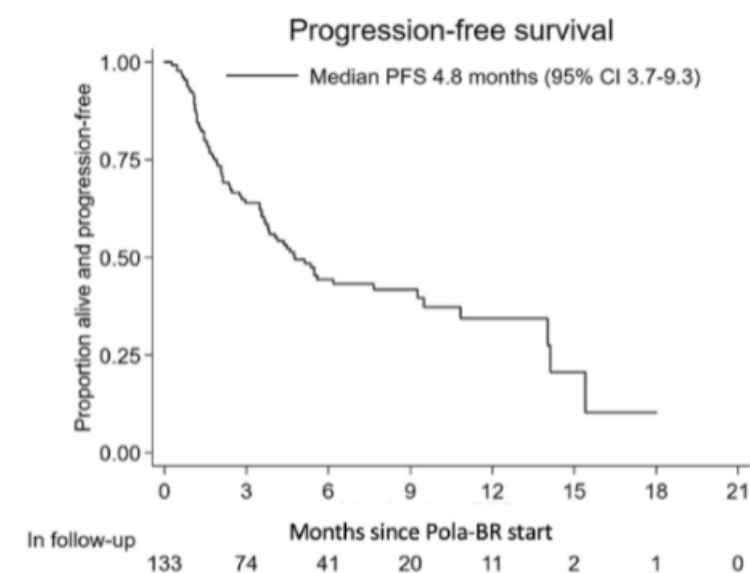
Krzywa KM - PFS dla terapii Pola-BR w publikacji *Sehn 2020*



Dane z publikacji *Sehn 2020* wskazują na PFS po 2-latach wynoszący około 34% dla terapii Pola-BR.

Rysunek 37.

Krzywa KM - PFS dla terapii Pola-BR w publikacji *Northend 2021*

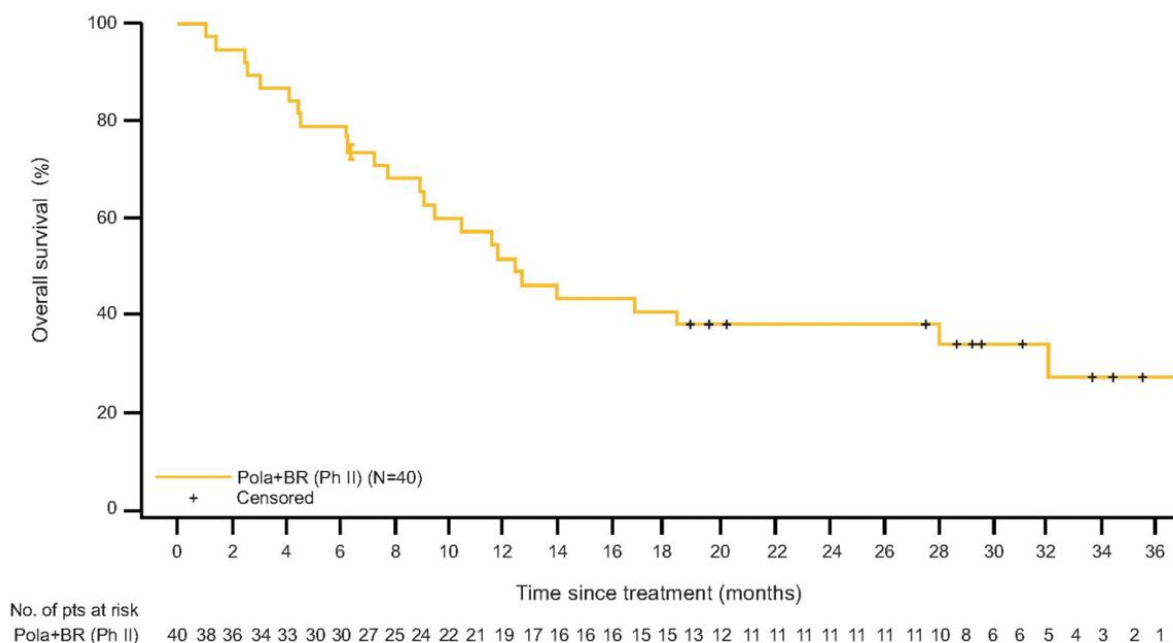


Natomiast w publikacji *Northend 2021* zaobserwowano znacznie niższy PFS w porównaniu z danymi z publikacji *Sehn 2020* (ok. 13% vs ok. 30% po 18 miesiącach). Może to być związane z różnicami w technice badawczej (randomizowane badanie kontrolne vs retrospektywna analiza rzeczywistych pacjentów) oraz różnicach w populacjach pacjentów. W publikacji *Northend 2021* stosunkowo wysoki odsetek badanych stosowało leczenie Pola-BR jako terapię pomostową do przeszczepu komórek macierzystych lub do CAR-T (39,9%), a nie jako samodzielne leczenie.

Pola-BR OS

Rysunek 38.

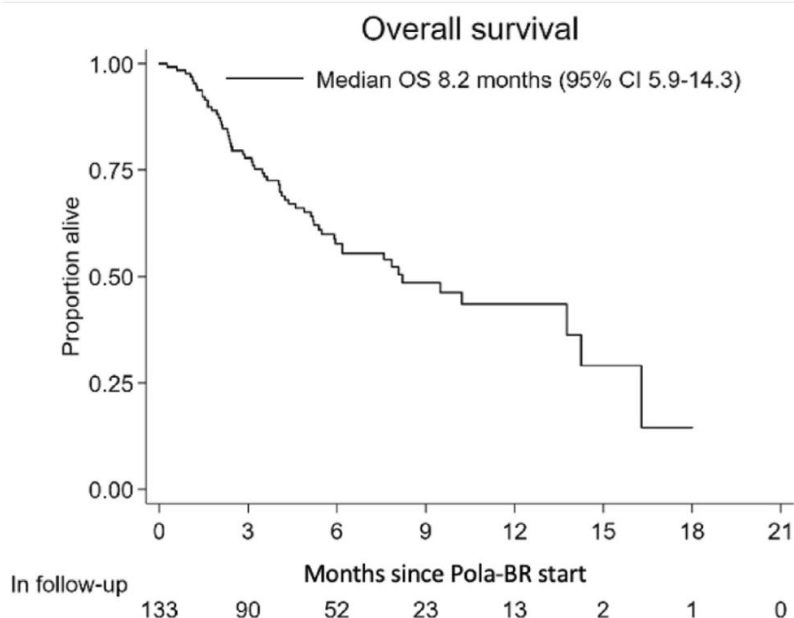
Krzywa KM - OS dla terapii Pola-BR w publikacji *Sehn 2020*



Dane z publikacji *Sehn 2020* wskazują na OS po 2-latach wynoszący około 38% dla terapii Pola-BR.

Rysunek 39.

Krzywa KM - OS dla terapii Pola-BR w publikacji *Northend 2021*



Natomiast w publikacji *Northend 2021* zaobserwowano znacznie niższy OS w porównaniu z danymi z publikacji *Sehn 2020* (ok. 13% vs ok. 40% po 18 miesiącach). Może to być jednak związane z różnicami w technice badawczej (randomizowane badanie kontrolne vs retrospektywna analiza rzeczywistych pacjentów) oraz różnicach w populacjach pacjentów. W publikacji *Northend 2021* stosunkowo wysoki odsetek badanych stosowało leczenie Pola-BR jako terapię pomostową do przeszczepu komórek macierzystych lub do CAR-T (39,9%), a nie jako samodzielne leczenie.

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

Tabela 124.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. – rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: - oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii - oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1. – rozdział 8.3.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.2.

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 8.2.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.4.
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 8.4.
8.3.	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.	TAK, rozdział 8.4.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	29
Tabela 2. Badania kliniczne wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami w modelu.....	32
Tabela 3. Mediana czasu do dyskontynuacji leczenia terapią Pola-BR i R-GemOx	44
Tabela 4. Parametry rozkładów, dopasowanych do danych KM dot. PFS i OS dla terapii Tafa-Len w przedłużonym badaniu <i>L-MIND (Duell 2024)</i>	46
Tabela 5. Parametry rozkładów, dopasowanych do danych KM dot. PFS i OS dla terapii EPCO w badaniu <i>EPCORE NHL-1</i> (suplement do publikacji <i>Thieblemont 2024</i>)	50
Tabela 6. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	53
Tabela 7. Szczegóły dotyczące obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	55
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	60
Tabela 9. Wycena średniej wartości punktu, w zależności od przyjętej formy opieki medycznej, na podstawie <i>Informatora o umowach NFZ za 2024</i>	61
Tabela 10. Schemat dawkowania produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem	63
Tabela 11. Schemat dawkowania produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	63
Tabela 12. Schemat dawkowania rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną.....	64
Tabela 13. Schemat dawkowania produktu leczniczego Columvi®	66
Tabela 14. Schemat dawkowania produktu leczniczego Zynlonta®	67

Tabela 15. Schemat dawkowania produktu leczniczego Tepkinly®	68
Tabela 16. Intensywność dawek poszczególnych substancji uwzględnionych w analizie	69
Tabela 17. Charakterystyka kosztowa leku Minjuvi® (PLN)	70
Tabela 18. Koszt lenalidomidu oszacowany na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	71
Tabela 19. Koszt lenalidomidu uwzględniony w analizie (PLN)	71
Tabela 20. Koszty leków stosowanych w terapii Pola-BR oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	72
Tabela 21. Koszty leków stosowanych w terapii Pola-BR uwzględnione w analizie (PLN)	72
Tabela 22. Koszty leków stosowanych w terapii R-GemOx oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	73
Tabela 23. Koszt leków stosowanych w terapii R-GemOx uwzględnione w analizie (PLN) ...	73
Tabela 24. Koszty leków stosowanych w terapii Axi-cel oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	74
Tabela 25. Koszt leków stosowanych w terapii Axi-cel uwzględnione w analizie (PLN)	74
Tabela 26. Koszty leków stosowanych w terapii Tisa-cel oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	75
Tabela 27. Koszt leków stosowanych w terapii Tisa-cel uwzględnione w analizie (PLN)	75
Tabela 28. Koszty leków stosowanych w terapii GLOF oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	76
Tabela 29. Koszty leków stosowanych w terapii GLOF oszacowane na podstawie <i>Danych przetargowych</i> (PLN)	76
Tabela 30. Koszt leków stosowanych w terapii GLOF uwzględnione w analizie (PLN)	76

Tabela 31. Koszty leków stosowanych w terapii LON oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	77
Tabela 32. Koszty leków stosowanych w terapii LON oszacowane na podstawie <i>Danych przetargowych</i> (PLN)	77
Tabela 33. Koszt leków stosowanych w terapii LON uwzględnione w analizie (PLN)	77
Tabela 34. Koszty leków stosowanych w terapii EPCO oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	78
Tabela 35. Koszty leków stosowanych w terapii EPCO oszacowane na podstawie <i>Danych przetargowych</i> (PLN)	78
Tabela 36. Koszt leków stosowanych w terapii EPCO uwzględnione w analizie (PLN)	78
Tabela 37. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	78
Tabela 38. Koszty podania leków uwzględnione w analizie podstawowej	80
Tabela 39. Koszty substancji nierefundowanych stosowanych w ramach premedykacji (PLN)	82
Tabela 40. Koszty substancji refundowanych stosowanych w ramach premedykacji	83
Tabela 41. Koszt deksametazonu stosowanego w ramach premedykacji u chorych leczonych lonkastuksymabem tezyryny oszacowany na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	84
Tabela 42. Koszty leków stosowanych w leczeniu wstępnym oszacowane na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> (PLN)	85
Tabela 43. Koszty leków stosowanych w leczeniu wstępnym uwzględnione w analizie (PLN)	85
Tabela 44. Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie podstawowej CUA (PLN)	87

Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przedłużonym badaniu L-MIND (Duell 2024) w terapii Tafa-Len (PLN).....	87
Tabela 46. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	88
Tabela 47. Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności przyjęty w analizie podstawowej (PLN).....	89
Tabela 48. Koszty roczne monitorowania chorych (PLN).....	90
Tabela 49. Koszt leczenia paliatywnego przyjęty w CUA i CCA (PLN)	92
Tabela 50. Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie nieprzedłużonego PFS na aktywnym leczeniu.....	93
Tabela 51. Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie nieprzedłużonego PFS po dyskontynuacji	93
Tabela 52. Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie przedłużonego PFS	94
Tabela 53. Wykorzystanie zasobów opieki medycznej w stanie po progresji	94
Tabela 54. Wycena wizyt lekarskich i pielęgniarskich w ramach kosztów stanów zdrowia (CUA) – PLN.....	95
Tabela 55. Wycena jednostkowa wybranych hospitalizacji (PLN)	96
Tabela 56. Wycena średniego kosztu doby hospitalizacji w ramach kosztów stanów zdrowia (CUA) – PLN	96
Tabela 57. Podsumowanie jednostkowych kosztów wykorzystania opieki zdrowotnej (CUA) – PLN.....	97
Tabela 58. [REDACTED]	98
Tabela 59. Oszacowanie kosztu radioterapii (PLN)	100
Tabela 60. Oszacowanie średnich kosztów kolejnych linii leczenia (PLN)	100

Tabela 61. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS – CUA (PLN).....	101
Tabela 62. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS – CUA (PLN).....	101
Tabela 63. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS – CMA (PLN).....	102
Tabela 64. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS – CMA (PLN).....	103
Tabela 65. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS – CCA (PLN).....	103
Tabela 66. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS – CCA (PLN).....	104
Tabela 67. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	106
Tabela 68. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego	120
Tabela 69. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	120
Tabela 70. Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy płatnika publicznego	121
Tabela 71. Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej	121
Tabela 72. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego	122
Tabela 73. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	122
Tabela 74. Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy płatnika publicznego	123
Tabela 75. Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy wspólnej.....	123

Tabela 76. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego	124
Tabela 77. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	124
Tabela 78. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna	125
Tabela 79. Wyniki analizy CUR	126
Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	128
Tabela 81. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	131
Tabela 82. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	135
Tabela 83. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Pola-BR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	139
Tabela 84. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	143
Tabela 85. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	146

Tabela 86. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	150
Tabela 87. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs R-GemOx w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	154
Tabela 88. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	158
Tabela 89. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	160
Tabela 90. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	163
Tabela 91. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Axi-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	166
Tabela 92. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	168
Tabela 93. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	171
Tabela 94. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	174

Tabela 95. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs Tisa-cel w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	176
Tabela 96. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	179
Tabela 97. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	182
Tabela 98. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	184
Tabela 99. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs GLOF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	187
Tabela 100. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs LON w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	189
Tabela 101. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs LON w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	192
Tabela 102. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs LON w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	194
Tabela 103. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs LON w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	197

Tabela 104. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	199
Tabela 105. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	201
Tabela 106. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	203
Tabela 107. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania Tafa-Len vs EPCO w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	204
Tabela 108. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	207
Tabela 109. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego	209
Tabela 110. Wyniki analizy z publikacji <i>Kurte 2023 i Kurte 2024</i>	214
Tabela 111. Wyniki analizy z publikacji <i>Calamia 2021</i>	215
Tabela 112. Wyniki analizy z publikacji <i>CADTH 2022</i>	215
Tabela 113. Wyniki analizy z publikacji <i>NICE TA883</i>	215
Tabela 114. Podobieństwa i różnice odnalezionych analiz ekonomicznych w porównaniu z niniejszą analizą	216
Tabela 115. Współczynniki HR uzyskane na podstawie wyników analiz MAIC (<i>Cordoba 2022, ██████████</i>)	229
Tabela 116. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie alternatywnym uwzględniającym dane z analiz MAIC (<i>Cordoba 2022, ██████████</i>)	230

Tabela 117. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	233
Tabela 118. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	236
Tabela 119. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	238
Tabela 120. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	239
Tabela 121. Podsumowanie wyników testów proporcjonalności hazardu oraz analizy wykresów.....	244
Tabela 122. Parametry dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM	249
Tabela 123. Wyniki oceny jakości dopasowania funkcji parametrycznych do danych KM – kryterium Akaike i Bayesa.....	251
Tabela 124. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	261

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Wzór Mostellera wykorzystany do oszacowania średniej powierzchni ciała chorych.....	29
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	30
Rysunek 3. Zestawienie PFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi.....	37
Rysunek 4. Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi.....	41
Rysunek 5. Krzywe KM TTD i PFS dla terapii Tafa-Len.....	43
Rysunek 6. Zestawienie TTD oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi w analizie podstawowej rozkładami parametrycznymi.....	45
Rysunek 7. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS dla terapii Tafa-Len w przedłużonym badaniu <i>L-MIND</i>	47
Rysunek 8. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS dla terapii Tafa-Len w przedłużonym badaniu <i>L-MIND</i>	48
Rysunek 9. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS dla terapii EPCO w badaniu <i>EPCORE NHL-1</i>	51
Rysunek 10. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS dla terapii EPCO w badaniu <i>EPCORE NHL-1</i>	51
Rysunek 11. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, Tafa-Len vs Pola-BR w wariancie z RSS, wartości inkrementalne – pers. płatnika publicznego	210
Rysunek 12. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, Tafa-Len vs R-GemOx w wariancie z RSS, wartości inkrementalne – pers. płatnika publicznego	211

Rysunek 13. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, Tafa-Len vs Pola-BR w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego	212
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, Tafa-Len vs R-GemOx w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego	212
Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	234
Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	240
Rysunek 17. Niedopasowana krzywa KM (PFS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji Pola-BR z badania Re-MIND 2 (2L+)	242
Rysunek 18. Niedopasowana krzywa KM (PFS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji R-GemOx z badania Re-MIND 2 (2L+)	243
Rysunek 19. Niedopasowana krzywa KM (OS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji Pola-BR z badania Re-MIND 2 (2L+)	243
Rysunek 20. Niedopasowana krzywa KM (OS Tafa-Len z badania L-MIND) porównana z krzywą dopasowaną jednostkowo do populacji R-GemOx z badania Re-MIND 2 (2L+)	244
Rysunek 21. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+) ...	245
Rysunek 22. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+)	246
Rysunek 23. Wykres log-skumulowanego hazardu dla PFS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+)	246

Rysunek 24. Wykres rezyduów Schoenfelda dla PFS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+).....	247
Rysunek 25. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+).....	247
Rysunek 26. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, Tafa-Len vs Pola-BR (2L+)	248
Rysunek 27. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+) ..	248
Rysunek 28. Wykres rezyduów Schoenfelda dla OS, Tafa-Len vs R-GemOx (2L+)	249
Rysunek 29. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS w terapii Tafa-Len.....	253
Rysunek 30. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS w terapii Pola-BR	253
Rysunek 31. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - PFS w terapii R-GemOx.....	254
Rysunek 32. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS w terapii Tafa-Len	254
Rysunek 33. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS w terapii Pola-BR	255
Rysunek 34. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - OS w terapii R-GemOx.....	256
Rysunek 35. Krzywa KM z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi - TTD stosowania Tafa	256
Rysunek 36. Krzywa KM - PFS dla terapii Pola-BR w publikacji <i>Sehn 2020</i>	257
Rysunek 37. Krzywa KM - PFS dla terapii Pola-BR w publikacji <i>Northend 2021</i>	258
Rysunek 38. Krzywa KM - OS dla terapii Pola-BR w publikacji <i>Sehn 2020</i>	259
Rysunek 39. Krzywa KM - OS dla terapii Pola-BR w publikacji <i>Northend 2021</i>	260

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza kliniczna, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2025
AOTMiT_TLI 2022	AOTMiT, Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT). Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022
Ayers 2020	Ayers E.C., Margolis D., Landsburg D.J. <i>Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies</i> . Clin Lymphoma Myeloma Leuk;20:661-667, 2020
Baza leków – Medycyna Praktyczna	Baza leków, Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/leki/ (data dostępu: 24.01.2025 r.)
Bullement 2019	Bullement, A., Nathan, P., Willis, A. i in., <i>Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma</i> . Pharmacoeconomics Open 3, 377–390 (2019).
CADTH 2022	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Reimbursement Recommendation Tafasitamab (Minjuvi)</i> , 2022
Calamia 2021	Calamia M., McBride A., Abraham I., <i>Economic evaluation of polatuzumab-bendamustine-rituximab vs. tafasitamab-lenalidomide in transplant-ineligible R/R DLBCL</i> . J Med Econ. 2021 Nov;24(sup1):14-24.
Cenniki szpitali prywatnych	Cenniki szpitali prywatnych: 1) https://szpital.kalisz.pl/cennik-badan/ 2) https://www.certus.med.pl/pl/oferta/cennik-uslug/116-badania-laboratoryjne 3) https://www.io.gliwice.pl/sites/default/files/cennik_badan_laboratoryjnych_2022.pdf 4) https://www.szpital-strusia.poznan.pl/dla-pacjenta/cennik/ (data dostępu: 24.01.2025 r.)
ChPL Columvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Columvi®
ChPL Famogast®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Famogast®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Fludara Oral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral®
ChPL Kymriah®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah®
ChPL Lenalidomide Krka®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenalidomide Krka®
ChPL Minjuvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi®
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
ChPL Riximyo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Riximyo®
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
ChPL Yescarta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta®
ChPL Zynlonta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zynlonta®
Cordoba 2022	Cordoba R., Prawitz T., Westley T. i in., <i>Tafasitamab plus lenalidomide versus 3 rituximab-based treatments for non-transplant eligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matching-adjusted indirect comparison</i> . <i>Advances in Therapy</i> 2022, 39(6), 2668-2687
Crump 2017	Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. i in. <i>Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study</i> . <i>Blood</i> ;130:1800-8, 2017
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-czerwiec, wrzesień 2024 r.), Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2024 r.
Dane przetargowe	https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,182177,299807062675c204d8f8caffc7e91708.html (data dostępu: 24.01.2025 r.) https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=78340267 (data dostępu: 14.03.2025 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
El Gnaoui 2007	El Gnaoui T., Dupuis J., Belhadj K. i in., <i>Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy</i> . <i>Ann Oncol</i> . 2007;18(8):1363-1368.
Epperla 2019	Epperla N., Badar T., Szabo A. i in. <i>Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation</i> . <i>Blood Adv</i> ;3:1661-9, 2019
Flowers 2010	Flowers C.R., Sinha r., Vose J.M. <i>Improving Outcomes for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . <i>CA CANCER J CLIN</i> 2010;60:393–408
Gisselbrecht 2010	Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., i in. <i>Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era</i> . <i>J Clin Oncol</i> 2010 28:4184-4190

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> , polish archives of internal medicine 2021; 131 (5)
Hematoonkologia 2023	Pinkosz K., Hematolodzy chwalą refundację nowego schematu leczenia opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Prof. Jurczak: „Ten lek od początku był rozwijany w Polsce”, Hematoonkologia 2023
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 24.01.2025 r.)
Ip 2022	Ip A., Mutebi A., Wang T., i in. <i>Real-World Outcomes in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care: A COTA Database Analysis</i> . Presented at ASH. 2978, 2022
Kanas 2022	Kanas G., Ge W., Quek R.G.W. i in., <i>Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025</i> . Leuk Lymphoma;63:54-63, 2022
Kurte 2023	Kurte M., Siefen A., Jakobs F. i in., <i>Cost-effectiveness analysis of transplant-ineligible relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma treatment options-Experience of the efficiency frontier approach</i> . Eur J Haematol. 2023 Dec;111(6):895-908.
Kurte 2024	Kurte M., Siefen A., Jakobs F. i in., <i>Time-dependent cost comparison and health economic impact analysis of second-line interventions for transplant-ineligible patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma</i> . Eur J Haematol. 2024 Sep;113(3):371-383.
LC 2021	Shafey M., Savage K. J., Skrabek P., <i>Canadian evidence-based guideline for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Lymphoma Canada 2021
L-MIND (Duell 2021)	Duell J., Maddocks K. J., González-Barca E. i in., <i>Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . Haematologica 2021, 106(9), 2417
L-MIND (Duell 2024)	Duell J., Abrisqueta P., Andre M. i in., <i>Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study</i> . Haematologica 2023, 109(2), 553
L-MIND (Salles 2020)	Salles G., Duell J., Barca E. G. i in., <i>Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study</i> , The Lancet Oncology 2020, 21(7), 978-988
Ma 2021	Ma Q., Bailey A., Milloy N. i in., <i>Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy</i> . Blood;138:4111, 2021

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Mounier 2013	Mounier N., El Gnaoui T., Tilly H. i in. <i>Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial.</i> Haematologica. 2013;98(11):1726-1731.
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 2.2025 – February, 2025
NICE STA ID414	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Pixantrone monotherapy for RR NHL</i> , NICE STA ID414 company evidence 20nov2012
NICE TA306	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating R/R DLBCL</i> [ID1576] Company evidence submission July 2019.
NICE TA567	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies.</i> 2019:26. 13 March 2019.
NICE TA649	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , 2020:18. 23 September 2020.
NICE TA883	National Institute of Health and Care Excellence, <i>Technology appraisal guidance [TA883]: Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , 03 May 2023
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals.</i> 2008
Northend 2021	Northend M., Wilson W., Osborne W. i in., <i>POLATUZUMAB VEDOTIN WITH BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA: THE UK EXPERIENCE.</i> Hematological Oncology. 2021;39(S2 Supplement 16).
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
ORP AOTMiT 2022	AOTMiT, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności</i>
Patrick 2019	Patrick D.L., Powers A., Parisi M., i in., <i>Impact of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Treatment on Health-Related Quality of Life and Health Utility in Patients (pts) with Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B Cell Nien-Hodgkin Lymphoma (NHL): Transcend NHL 001, 902.</i> Health Services Research-Malignant Conditions (Lymphoid Disease) November 13, 2019
Patrick 2021	Patrick D.L., Powers A., Parisi Jun M. i in., <i>Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma</i> , Blood Adv. 2021 Apr 27;5(8):2245-2255.
Perrone 2022	Perrone S., Lopedote P., Levis M. i in., <i>Management of relapsed or refractory large B-cell lymphoma in patients ineligible for CAR-T cell therapy.</i> Expert Rev Hematol.;15(3):215-232, 2022

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Program lekowy B.12.FM	Program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (ICD-10: C82, C83, C85) regulowany załącznikiem B.12.FM do Wykazu leków refundowanych
Program lekowy B.65.	Program lekowy „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną” (ICD-10: C91.0) regulowany załącznikiem B.65. do Wykazu leków refundowanych
Program lekowy B.79	Program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” (ICD-10: C91.1) regulowany załącznikiem B.79. do Wykazu leków refundowanych
PTOK 2020	Warzocha K., <i>Chłoniaki rozlane z dużych komórek B</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 6(A), 411-438, 2020
RE-MIND 2 (Nowakowski 2022)	Nowakowski G. S., Yoon D. H., Peters A. i in., <i>Improved efficacy of tafasitamab plus lenalidomide versus systemic therapies for relapsed/refractory DLBCL: RE-MIND 2, an observational retrospective matched cohort study</i> . Clinical Cancer Research 2022, 28(18), 4003-4017
RE-MIND 2 (Nowakowski 2023)	Nowakowski G. S., Yoon D. H. Mondello P. i in., <i>RE-MIND 2: comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (pola-BR), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab (R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . Annals of hematology 2023, 102(7), 1773-1787
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Salles 2019	Salles G., Pettengell R., Cordoba R. i in., <i>Treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma beyond frontline therapy in patients not eligible for stem cell transplantation: a structured review</i> , Leukemia & Lymphoma, 60(7), 1610-1625
Sehn 2020	Sehn L. H., Herrera A. F., Flowers C. R. i in., <i>Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Journal of Clinical Oncology 2020, 38(2), 155-165
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G., <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . N Engl J Med;384:842-858, 2021
Shah 2021	Shah J., Shacham S., Kauffman M. I in., <i>Health-related quality of life and utility outcomes with selinexor in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . Future Oncol;17:1295-1310, 2021
Sprawozdanie NFZ	Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl (data dostępu: 24.01.2025 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Tablice trwania życia 2023	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2023 r., https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html (data dostępu: 24.01.2025 r.)
Thieblemont 2024	Thieblemont C., Karimi Y., Ghesquieres H. i in., <i>Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial</i> . Leukemia. 2024 Dec;38(12):2653-2662.
Tilly 2015	Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., i in. <i>Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wang 2018	Wang H., Manca A., Crouch S. i in., <i>PCN351 – health-state utility values in diffuse large B-cell lymphoma</i> . Value Health 21, S74 (2018).
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., <i>Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B</i> , Hematologia, 8(2), 113-131, 2017
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 lipca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju chemioterapia Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju chemioterapia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskoscjalistyczne Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskoscjalistyczne Zarządzenie nr 120/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskoscjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe