

ANALIZA EKONOMICZNA



BREKSUCABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL)

Wersja 2.00



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 27.03.2025 (wersja 1.0)

W dniu 16.06.2025 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.32.2025.12.AS.KaK dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, dostosowanie pliku obliczeniowego, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń:

[REDACTED]

Korekta językowa:

[REDACTED]

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Nazwa firmy

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa.....	17
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy	19
2.7. Efekty zdrowotne	19
2.8. Koszty.....	20
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	21
2.10. Dyskontowanie	21
2.11. Korekta połowy cyklu.....	21
2.12. Próg opłacalności	21
2.13. Analiza wrażliwości.....	22
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Efektywność interwencji	24
3.2.1. BREX	25
3.2.2. SoC	29
3.3. Śmiertelność naturalna.....	35
3.4. Zdarzenia niepożądane	38
3.5. Użyteczności stanów zdrowia.....	39
3.5.1. Stany zdrowia	40
3.5.2. Spadki użyteczności związane z wiekiem	42
3.5.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	43
3.6. Dawkowanie	44
3.7. Koszty.....	47

3.7.1.	Koszty terapii z zastosowaniem produktu Tecartus	48
3.7.2.	Koszty terapii standardowej (SoC)	59
3.7.3.	Koszt monitorowania i leczenia stanów zdrowia	68
3.7.4.	Koszt opieki paliatywnej	72
4.	WYNIKI	74
4.1.	Wyniki zdrowotne	74
4.2.	Wyniki ekonomiczne	74
4.3.	Analiza probabilistyczna	76
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	78
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	78
5.2.	Wyniki	80
5.3.	Podsumowanie	83
6.	WALIDACJA	84
6.1.	Walidacja wewnętrzna	84
6.2.	Walidacja konwergencji	84
6.3.	Walidacja zewnętrzna	85
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	88
8.	OGRANICZENIA	90
9.	DYSKUSJA	91
10.	BIBLIOGRAFIA	92
11.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	95
12.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	98
ANEKS A.		101
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	101
A.1.1.	Wyniki ekonomiczne	101
A.1.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	102
A.1.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	104
A.2.	Strategie wyszukiwania	107
A.2.1.	Analizy ekonomiczne	107
A.2.2.	Użyteczności	109
A.3.	Odnalezione analizy ekonomiczne	112

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Statystyka zgodności dopasowania AIC (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Statystyka zgodności dopasowania BIC (<i>Bayesian Information Criteria</i>)
BR	Bendamustyna + rytuksymab
BTKi	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (<i>Bruton's tyrosine kinase inhibitors</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COP	cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
DHAP	Cisplatyna + wysokie dawki cytarabiny + deksametazon
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FAS	Analiza na pełnej populacji badania ZUMA-2 (<i>Full Analysis Set</i>)
FCR	Fludarabina + cyklofosfamid+ rytuksymab

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
PSM	Partitioned survival model
PS-MCM	Partitioned survival mixture cue model
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
R-BAC	Rytuksymab + bendamustyna + cytarabina
R-CHOP	Rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
R-COP	Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon

R-CVP	Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
R-DHAP	Rytuksymab + cisplatyna + wysokie dawki cytarabiny + deksametazon
R-HAD	Rytuksymab + deksametazon + cytarabina
R-LEN	Rytuksymab + lenalidomid
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
SAS	Analiza na populacji badania ZUMA-2 pacjentów, którym został podany BREX (<i>Safety Analysis Set</i>)
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
TOC	Tocilizumab

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności breksucabtagenu autoleucl (BREX, Tecartus®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania, stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) u dorosłych pacjentów, który uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi, ang. *Bruton's tyrosine kinase inhibitor*).

Aktualnie Tecartus w analizowanym wskazaniu jest finansowany ze środków Funduszu Medycznego jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego B.12.FM. W analizie założono przedłużenie finansowania w ramach programu lekowego.

METODYKA

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym iBTK. Interwencją ocenianą jest breksucabtagen autoleucl (BREX) stosowany w pojedynczej dawce. Komparatorem dla terapii BREX jest postępowanie standardowe (SoC, ang. *standard of care*), w której skład wchodzi schematy immunochemioterapii i chemioterapii finansowane w ramach katalogu chemioterapii.

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z komparatorem analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty i efekty zdrowotne dla porównywanych terapii zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*). W obliczeniach wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego globalny model obliczeniowy, umożliwiający śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 50-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywočním horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 1-miesięcznego. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (ustawienia dla stóp dyskontowych, progu opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych, a także uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. ceny progowe). Dane dotyczące efektywności interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej – nie ingerowano w założenia dotyczące efektywności przyjęte w modelu globalnym, chyba że wskazano inaczej. W zakresie efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, bezpieczeństwo określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Cenę preparatu Tecartus uzyskano od Zamawiającego. Uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego umowę dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*) dla tego leku. W ramach analizy kosztów-użyteczności

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że możliwe do stosowania schematy w ramach leczenia standardowego należą do terapii o dość niskim koszcie stosowania, ale przy jednocześnie niezadowalającej skuteczności terapeutycznej. Terapia BREX wykazuje wysoką skuteczność. W analizie ekonomicznej widoczne jest to po szczegółowej analizie wyników w zakresie efektów zdrowotnych. [REDACTED]

[REDACTED] Wysoki efekt terapeutyczny BREX odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z populacji docelowej.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu breksucabtagen autoleucl (Tecartus, BREX) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) u dorosłych pacjentów, który uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi, ang. *Bruton's tyrosine kinase inhibitor*).

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK).

INTERWENCJA

Breksucabtagen autoleucl (Tecartus, BREX) stosowany w dawkowaniu zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).

KOMPARATORY

Terapia standardowa (SoC, ang. *standard of care*) składająca się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

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

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie kliniczne ZUMA-2 (NCT02601313) oceniające efektywność BREX w analizowanej populacji pacjentów. Badanie ZUMA-2 stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną próbę kliniczną II fazy oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo terapii BREX w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL. Dla terapii SoC jej skuteczność określono na podstawie metaanalizy odnalezionych badań lub na podstawie retrospektywnego badania SCHOLAR-2, polegającego na przeglądzie kart choroby pacjentów.

W analizie klinicznej metodą porównania pośredniego określono skuteczność BREX względem skuteczności SoC dla przeżycia całkowitego (dla komparatora wyznaczone na podstawie metaanalizy odnalezionych badań lub w oparciu o wyniki badania SCHOLAR-2) oraz dla punktu końcowego ogólnej odpowiedzi na leczenie (komparatora wyznaczone na podstawie metaanalizy odnalezionych badań). Niezależnie od źródła danych dotyczącego efektywności SoC wyniki porównania pośredniego wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie przeżycia całkowitego oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie na korzyść BREX. Ponadto przedstawione w ramach analizy klinicznej zestawienie jakościowe wyników w zakresie przeżycia wolnego od progresji, również wskazuje na korzyści wynikające z terapii BREX.

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

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

W świetle potwierdzonej w analizie klinicznej wyższości BREX nad SoC żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-

użyteczności. W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano badania randomizowanego umożliwiającego bezpośrednie porównanie efektywności analizowanych interwencji. W konsekwencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [4].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

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

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad technologią opcjonalną (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia [5], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR):

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

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

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

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym *Cost-effectiveness Model of KTE-X19 in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma* [6], który w dalszej części dokumentu nazywany będzie modelem oryginalnym lub globalnym. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel.

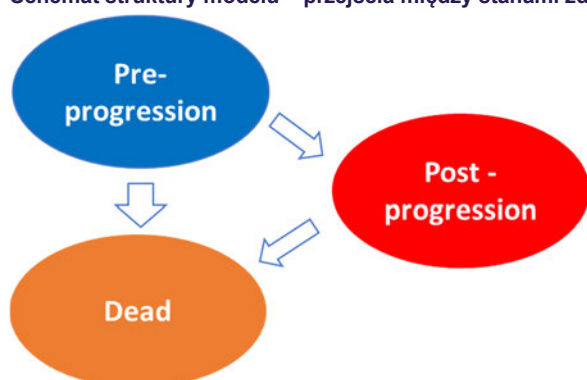
Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival model* (PSM), która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeteminowany przez krzywe

przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) określone dla porównywanych interwencji. Krzywe OS i PFS są modelowane niezależnie.

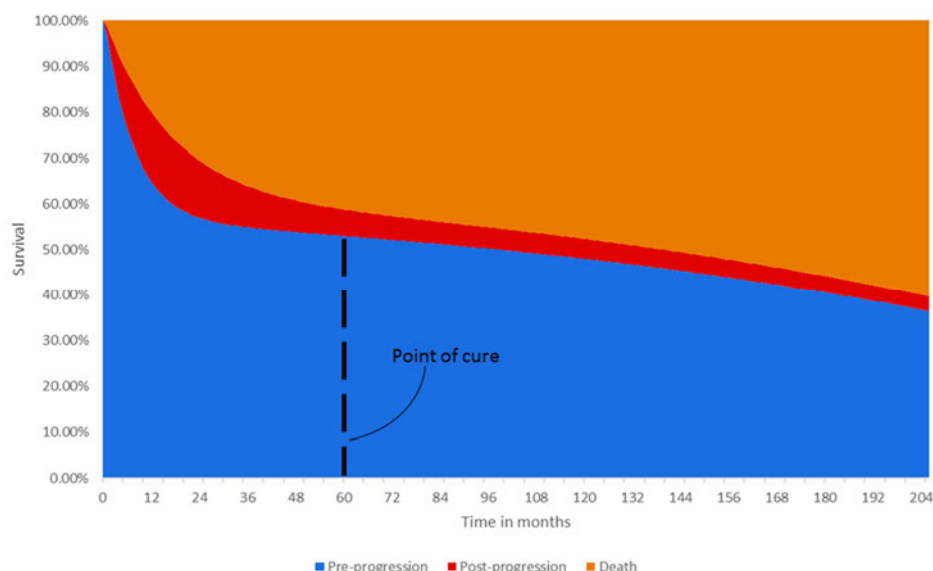
W modelu wyróżniono następujące stany:

- PFS – brak progresji / przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*),
- Zgon.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



Rysunek 2.
Schemat rozkładu pacjentów na stany zdrowia w czasie



W modelu uwzględniono możliwość zdefiniowania punktu wyleczenia po którym zakładane jest przeżycie i użyteczności jak w populacji ogólnej. W analizie nie uwzględniono punktu wyleczenia, zakładając dożywotni wpływ choroby na przeżycie i użyteczności stanu zdrowia

W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie PFS, a w kolejnych cyklach mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu progresji lub do stanu zgon. W każdym cyklu pacjenci niebędący w stanie zgon (który jest stanem pochłaniającym), zostają podzieleni wg statusu progresji choroby, czyli znajdują się w stanie PFS lub PD, co wpływa na jakość życia oraz generowane koszty. To, w jakim stanie zdrowia znajduje się pacjent, jest uzależnione od parametrów

dotyczących skuteczności, które dostępne są w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Stan zdrowia PFS obejmuje pacjentów, którzy całkowicie lub częściowo zareagowali na leczenie oraz tych, którzy pozostają w stanie stabilnym choroby. Odsetek pacjentów znajdujących się w tym stanie w kolejnych cyklach określany jest przez krzywą PFS. Przynależność do stanu PD w danym czasie, który obejmuje pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, wyznaczona jest jako różnica między PFS a OS. Przynależność do stanu zgon w danym czasie obliczana jest jako różnica między 100% (wszyscy pacjenci z wyjściowej kohorty) a OS.

W modelu dopuszcza się możliwość całkowitego wyleczenia pacjenta znajdującego się przez długi czas w stanie PFS. Zakłada się, że pacjentów, którzy przeżyją i których choroba nie postępuje przed określonym momentem, można uznać za „wyleczonych”. Moment wyleczenia w modelu określa punkt czasowy, w którym dla obu ramion modelu wartości kosztów i użyteczności w stanie PFS ulegają zmianie na wartości kosztów i użyteczności w stanie PFS wyleczony.

W zależności od stanu zaawansowania choroby i rodzaju otrzymywanego leczenia przypisano odpowiednie użyteczności, a do każdego stanu zdrowia przypisano koszty. Dane dotyczące kosztów i użyteczności były sumowane dla każdego ramienia leczenia przez cały czas trwania horyzontu czasowego. Umożliwiło to obliczenie różnic w skumulowanych kosztach i skutecznościach pomiędzy komparatorami w momencie zakończenia modelu.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w iBTK.

2.4. Porównywane interwencje

Komparatorem w analizie jest leczenie standardowe (SoC), w ramach którego stosowane są schematy immunochemioterapii i chemioterapii finansowane w Polsce przede wszystkim w ramach katalogu chemioterapii (m.in. rytuksymab i bendamustyna oraz szereg innych chemioterapeutyków). 2 leki (prednizon i deksametazon, wchodzące w skład większości zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej schematów chemioimmunoterapii) są finansowane w ramach katalogu otwartego.

Udziały leków / schematów stosowanych w ramach SoC ustalono w oparciu o opinie ekspertów [redacted] oraz wyniki badania ankietowego [redacted]. Dane te były wykorzystane jako źródła danych w tym zakresie w przeprowadzonej w 2023 r. analizie wpływu na budżet składanej w pierwszym wniosku refundacyjnym dla produktu Tecartus w analizowanym wskazaniu w 2023 roku [9]. W ramach dostosowania danych o udziałach schematów SoC do stanu aktualnego uwzględniono zmiany jakie zaszły od 2023 r. na

perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęte podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie.

W celu wykazania tożsamości wniosków płynących z analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz PERSP), w której wyniki wygenerowano z uwzględnieniem kosztów całkowitych płatnika i pacjentów za wymienione leki.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym odzwierciedlonym technicznie przez horyzont 50 lat. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala na uwzględnienie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

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

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów z populacji docelowej (średni wiek 63 lata, odsetek mężczyzn 84%) oraz przeciętne dalsze trwanie życia osób w tym wieku w Polsce (17,46 lat dla mężczyzn i 21,81 lat dla kobiet na podstawie tablic trwania życia GUS 2023 [11]), w analizie wrażliwości przyjęto horyzont czasowy równy 18 lat (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywotni pacjenta.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- jakość życia.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i dodatkowo 3.3. W modelu dostosowanym do warunków polskich, w wariancie podstawowym analizy nie uwzględniono możliwości wyleczenia pacjenta – jest to podejście konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz CURE) przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu, że pacjenci u których nie wystąpiła progresja choroby w ciągu 60 miesięcy traktowani są jako wyleczeni. Analogiczne założenie przyjmowano w innych odnalezionych analizach ekonomicznych (rozd. 6.2, A.3).

W analizie uwzględniono występowanie działań niepożądanych terapii BREX oraz konserwatywnie nie uwzględniono ich dla terapii SoC. Uwzględnione w analizie dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 3.3.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu określono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania lub za autorami oryginalnego modelu (rozd. 3.5).

2.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty związane bezpośrednio z terapią BREX:

- koszt produktu leczniczego Tecartus,
- koszty procedury związanej z podaniem leku, na które składają się:
 - koszt kwalifikacji do programu lekowego,
 - koszt pobrania limfocytów T (leukaferesa),
 - koszt terapii pomostowej,
 - koszt terapii kondycjonującej (chemioterapia limfodeplacyjna),
 - koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku oraz wymaganym 10 dniowym monitorowaniem po infuzji,
 - koszt tocilizumabu podawanego w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*),
- koszty monitorowania w programie lekowym.

W ramieniu komparatora uwzględniono:

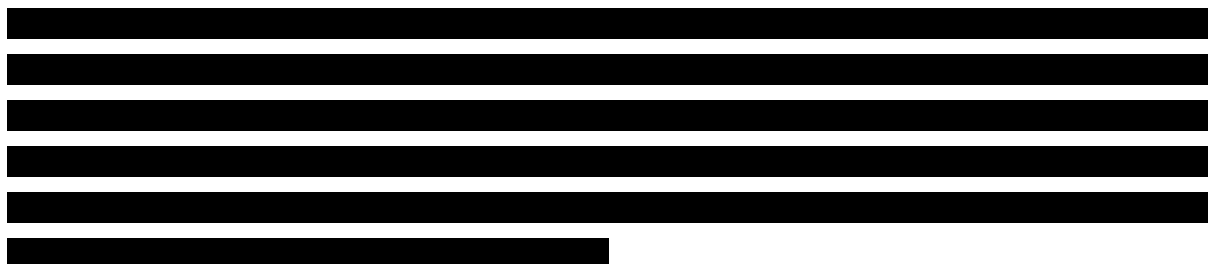
- koszty substancji czynnych w schematach leczenia stosowanych w ramach w SoC,
- koszty podania leków stosowanych w ramach SoC,

Uwzględniono także:

- koszty monitorowania i leczenia stanów zdrowia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7. Ponadto w rozdziale 3.6 przedstawiono dane dotyczące dawkowania leków, które posłużyły do określenia kosztów związanych ze stosowaniem leków.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

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

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

2.11. Korekta połowy cyklu

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc (30,44 dni), a zatem jest względnie krótka. Niemniej jednak, w otrzymanym modelu globalnym uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy

efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł [12].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów opisujących charakterystykę początkową pacjentów (średnia masa ciała, średnia powierzchnia ciała) przyjęto rozkład normalny jako symetrycznie skupiony wokół wartości średniej,
- dla odsetków (odsetka terapii pomostowej, częstości występowania zdarzeń niepożądanych) przyjęto rozkład beta jako rozkład prawdopodobieństwa zmiennej losowej przyjmującej wartości na odcinku [0-1],
- dla parametrów użyteczności stanów zdrowia oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta jako rozkład prawdopodobieństwa zmiennej losowej przyjmującej wartości na odcinku [0-1],
- dla parametrów krzywych parametrycznych (OS, PFS) zmienność określono poprzez dekompozycję Choleskiego w oparciu o macierze wariancji-kowariancji;
- dla parametrów kosztowych (leukaferaza, podanie, monitorowanie i leczenie w stanach zdrowia, opieka paliatywna), parametrów opisujących zużycie zasobów w stanach zdrowia oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności BREX,
- efektywności SoC,
- naliczania śmiertelności naturalnej,
- użyteczności stanów zdrowia,
- udziału terapii stosowanych w ramach SoC,
- kosztu procedur związanych z podaniem BREX,
- perspektywy analizy.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek oraz odsetek mężczyzn (w celu określenia śmiertelności naturalnej pacjentów),
- średnią masę i powierzchnię ciała kobiet i mężczyzn (w celu określenia wielkości dawek leków).

Odpowiednie dane określono w oparciu o dane zastosowane w modelu globalnym na podstawie badania ZUMA-2. W obliczeniach zgodnie z danymi dotyczącymi efektywności (zostaną omówione w kolejnym rozdziale, tj. 3.2) uwzględniono dane z podgrupy / populacji SAS (ang. *safety analysis set*) uwzględniającej pacjentów, u których podano lek. W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości, uwzględniającym efektywności na bazie wyników populacji FAS (wszyscy pacjenci z badania), zmieniono również wartości parametrów opisujących charakterystykę początkową pacjentów. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Analiza podstawowa (populacja SAS)	Analiza wrażliwości (populacja FAS)
Płeć (odsetek mężczyzn)	57/68 (84%)	62/74 (84%)
Średni wiek (lata, SD)	63,2 (7,9)	63,7 (7,9)
Średnia masa ciała (kg, SD)	82,00 (16,9)	81,80 (16,8)
Średnia powierzchnia ciała (m ² , SD)	1,98 (0,23)	1,98 (0,23)

SD – odchylenie standardowe

3.2. Efektywność interwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące efektywności uwzględnionych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym. Należy pamiętać, że zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 2.7) w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości zakłada się możliwość wyleczenia pacjentów z populacji docelowej po upływie 60 miesięcy w przypadku braku wystąpienia progresji choroby. W scenariuszu tym dane dla efektywności są uwzględnione przez 60 miesięcy, a po tym czasie dla osób wyleczonych zakłada się brak możliwości progresji choroby oraz przeżycie jak dla osób z populacji ogólnej.

3.2.1. BREX

Opis danych dotyczących efektywności BREX dla punktu odcięcia danych uwzględnionych w obliczeniach (okres obserwacji 60 miesięcy) przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego [6].

W analizie uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) w obecnie badacza obejmujące 60-miesięczny okres obserwacji z badania ZUMA-2. W modelu dane dla OS i PFS można przyjąć na podstawie danych z populacji SAS (ang. *safety analysis set*) badania, obejmującej pacjentów, u których został podany BREX (68 z 74 osób w badaniu) lub na podstawie danych z populacji FAS (ang. *full analysis set*) badania, uwzględniającej wszystkich 74 pacjentów przypisanych do terapii BREX (z których finalnie lek otrzymało 68 chorych).

W analizie podstawowej dla warunków polskich uwzględniono krzywe OS i PFS z populacji SAS obejmującej pacjentów, u których został podany BREX. [REDACTED]

[REDACTED]. Krzywe dla efektywności w ramieniu BREX pochodzące z populacji FAS uwzględniono w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz FAS), gdzie w odpowiedni sposób zmodyfikowano sposób naliczania kosztów ponoszonych przez płatnika.

W modelu globalnym ekstrapolację danych z badania ZUMA-2 przeprowadzono przy zastosowaniu standardowych modeli parametrycznych z uwzględnieniem korekty o śmiertelność w populacji ogólnej na bazie danych brytyjskich z lat 2020-2022, tj. dla ekstrapolowanych krzywych wykluczono zgony wynikające ze śmiertelności naturalnej.

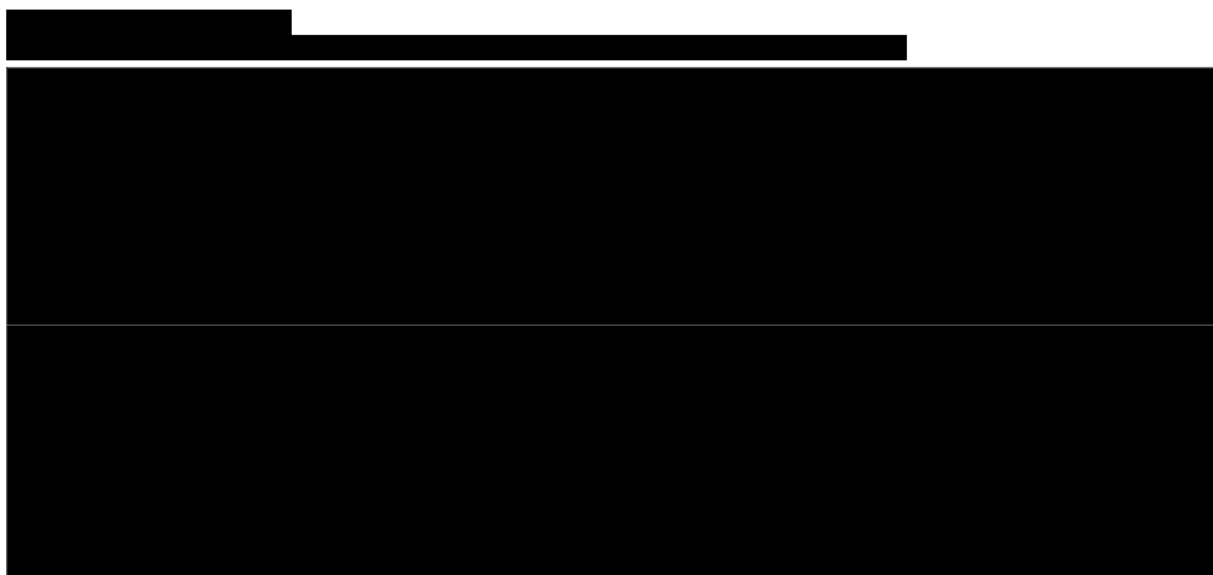
Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne uwzględnione w analizie dla OS i PFS dla BREX, jak również współczynniki zgodności dopasowania statystycznego.

[REDACTED]

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 26

Scenariusz	PFS	OS
Analiza podstawowa		
Scenariusz OS		
Scenariusz PFS		
Scenariusz OS_PFS		

Szczegółowy opis przeprowadzonych ekstrapolacji przedstawiono w modelu źródłowym. Bazując na współczynnikach zgodności dopasowania oraz prawdopodobieństwa poprawności klinicznej ekstrapolowanych krzywych do głównej analizy bazującej na wynikach populacji FAS uwzględniono rozkład lognormalny dla krzywej OS i PFS. Takie ekstrapolacje krzywych uwzględniono zatem w analizie wrażliwości niniejszej analizy w scenariuszu FAS. Poniżej przedstawiono wykres obrazujący krzywą PFS i OS w populacji FAS zgodną z rozkładem lognormalnym (na tle pozostałych rozkładów prawdopodobieństwa uwzględnionych w analizie).



W wybranych scenariuszach zdarzają się przypadki, w których wybrane krzywe OS i PFS przecinają się. W modelu uwzględniono ograniczenie w celu zapewnienia, że prawdopodobieństwo PFS nie jest wyższe od prawdopodobieństwa OS. Po przecięciu się krzywych obie krzywe zbiegają się na resztę okresu ekstrapolacji. W modelu założono, że po przecięciu się krzywych wartości krzywej OS zrównują się z wartościami krzywej PFS ze względu na większą dojrzałość danych PFS pozwalającą na lepszą estymację proporcji pacjentów pozostających w długotrwałej remisji. Jako że w analizie podstawowej wybrane krzywe parametryczne nie przecinają się, odstąpiono od dodatkowej analizy wrażliwości w tym zakresie.

Poniżej przedstawiono podsumowanie scenariuszy uwzględnionych w analizie.

Tabela 5.
Efektywność BREX – scenariusze analizy – podsumowanie

Scenariusz	PFS	OS
Analiza podstawowa		
Scenariusz OS_BREX		
Scenariusz PFS_BREX		
Scenariusz OS_PFS_BREX		
Scenariusz FAS_BREX		

Poza opisanymi dotychczas krzywymi parametrycznymi przy uwzględnieniu standardowych metod parametryzacji, w modelu globalnym istnieje możliwość uwzględnienia krzywych parametrycznych wygenerowanych z wykorzystaniem modeli węzłowych. W ramach prac nad dostosowaniem modelu do warunków polskich uznano, że standardowe krzywe parametryczne związane są z mniejszym poziomem skomplikowania i przez to większą prostotą przeprowadzonych obliczeń. Modele węzłowe nie są rozważane jak źródło danych w niniejszej analizie.

Jak zaznaczono wcześniej, krzywe parametryzowane przyjęto jak w oryginalnym modelu, z uwzględnieniem tego że na etapie parametryzacji nie uwzględniono danych dla śmiertelności ogólnej. Na arkuszach obliczeniowych modelu ekstrapolowane krzywe OS i PFS są obniżane o skumulowane ryzyko zgonu w populacji ogólnej, które w dostosowanym modelu obliczane jest na podstawie polskich tablic trwania życia (rozdz. 3.3).

3.2.2. SoC

Skrócony opis danych dotyczących efektywności SoC uwzględnionej w obliczeniach przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego [6]. Szczegółowy opis danych wejściowych i przeprowadzonych analizy przedstawiono w raporcie technicznym przeprowadzonej metaanalizy [13].

Efektywność SoC w modelu globalnym określono przy uwzględnieniu dwóch podejść:

- metaanaliza na bazie odnalezionych danych literaturowych,
- analiza danych rzeczywistej praktyki klinicznej SCHOLAR-2.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące efektywności SoC w zależności od przyjętego źródła danych.

3.2.2.1. METAANALIZA NA BAZIE DANYCH LITERATUROWYCH

Analiza danych literaturowych przeprowadzona została w 2020 roku w ramach prac nad modelem globalnym. Do metaanalizy uwzględniono 4 badania w zakresie OS (Jain 2018, Martin 2016, Eyre 2019, McCulloch 2020) i 2 badania w zakresie PFS (Eyre 2019, McCulloch 2020). W analizie przeprowadzonej w warunkach polskich wykluczono badanie Eyre 2019 jako badanie, w którym w

ramach standardu postępowania stosowany był wenetoklaks, jako że nie jest on finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych wejściowych uwzględnionych w metaanalizie.

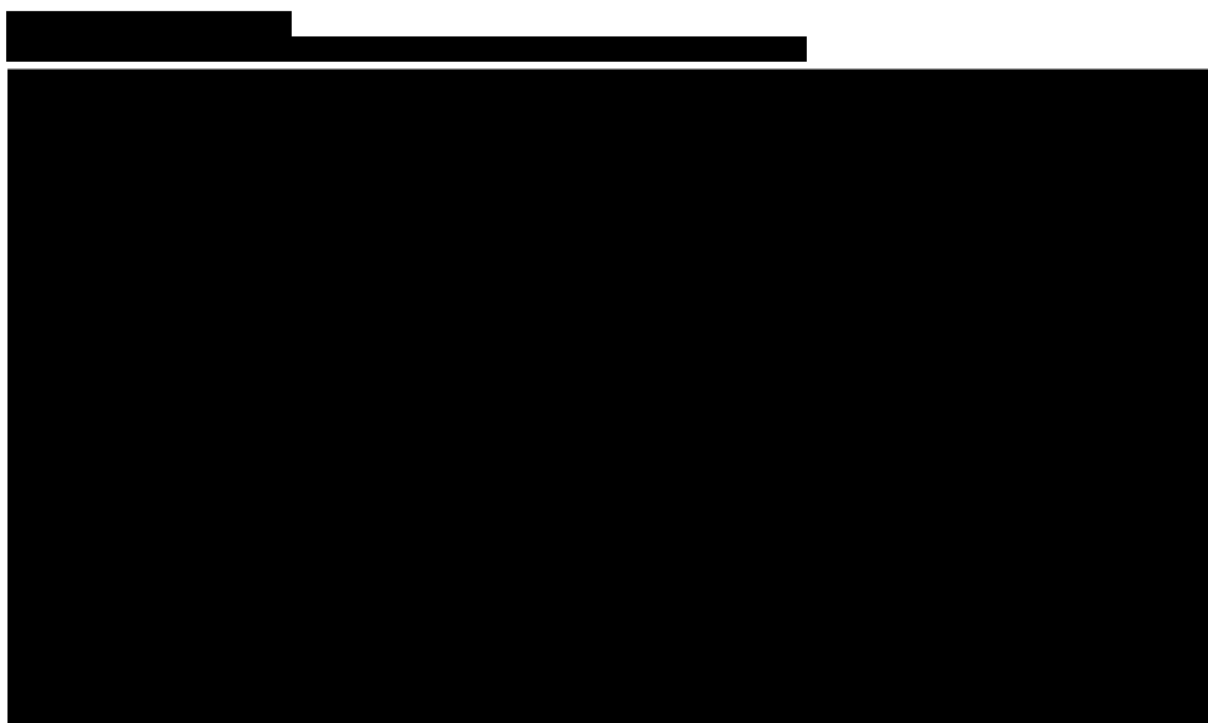
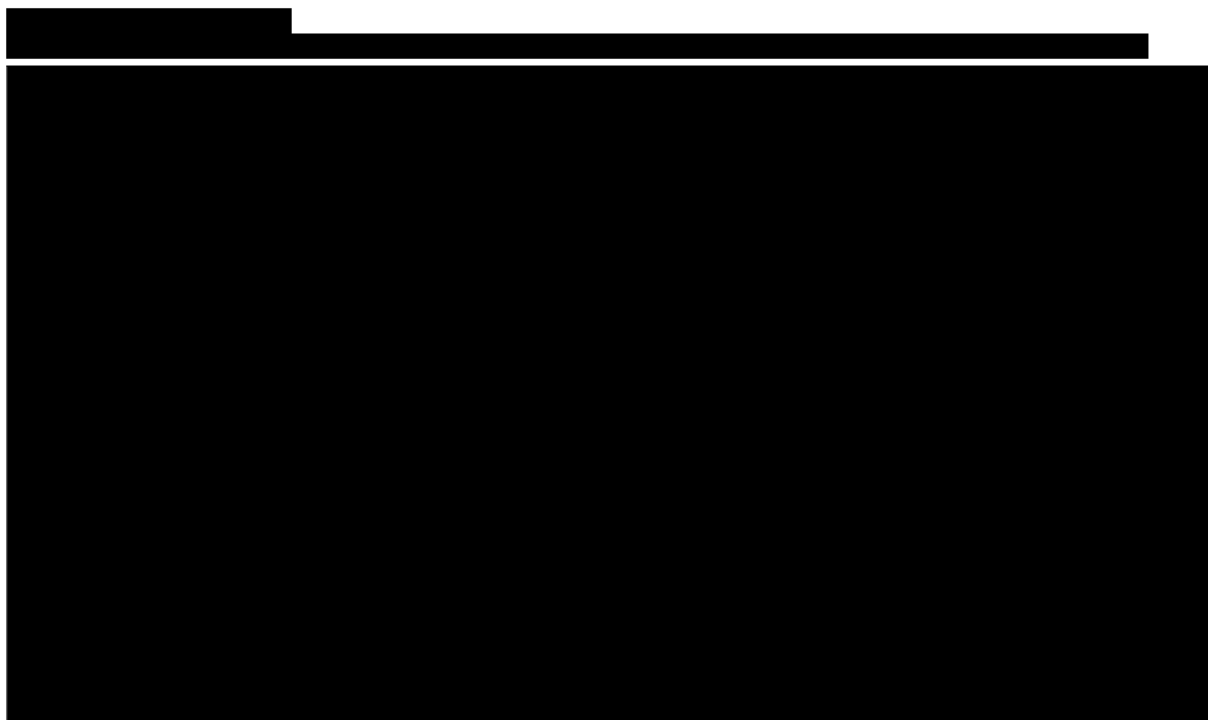
Tabela 6.
Zestaw danych uwzględniony w metaanalizie

Zestaw danych w modelu globalnym	Uwzględnione źródła	Opis	Analiza polska
OS Base Case	Jain 2018, Martin 2016, Eyre 2019, McCulloch 2020	Uwzględnia wszystkie badania raportujące OS	Analiza wrażliwości
OS Mixed and R-BAC	Jain 2018, Martin 2016, McCulloch 2020	Uwzględnia badania z miksem terapii i R-BAC	Analiza podstawowa
PFS Base Case	Eyre 2019, McCulloch 2020	Uwzględnia wszystkie badania raportujące PFS	Analiza wrażliwości
PFS McCulloch	McCulloch 2020	Uwzględnia wyłącznie badanie McCulloch 2020	Analiza podstawowa

Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy danych przedstawiony został w dokumencie źródłowym [13]. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie podstawowej w podejściu bazującym na danych literaturowych.

Tabela 7.
Współczynniki zgodności dopasowania do danych surowych – OS – SoC metaanaliza - AIC

Scenariusz modelu globalnego	Log-normalny	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	Gompertz	Weibull	Gamma	Wykładniczy
OS Mixed and R-BAC	■	■	■	■	■	■	■
OS Base Case	■	■	■	■	■	■	■

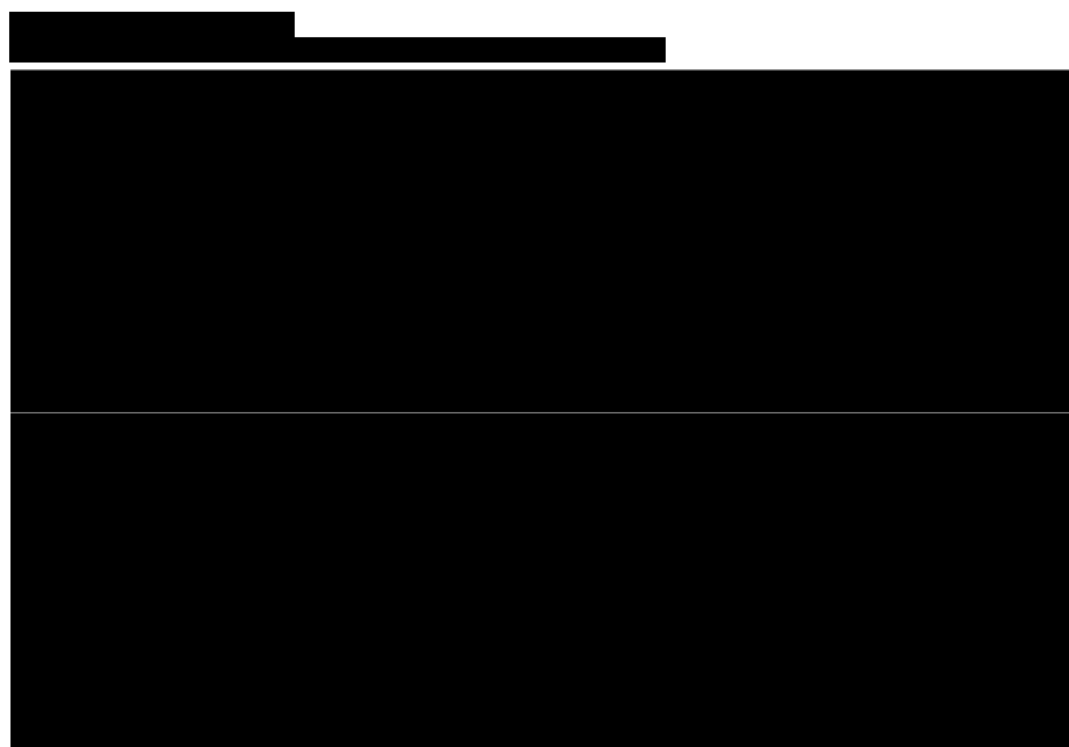


Opis danych dotyczących ekstrapolacji krzywej PFS SoC w wariancie analizy bazującym jedynie na badaniu McCulloch 2020 nie jest dostępny. Zgodnie z ustawieniami modelu globalnego w analizie podstawowej uwzględniono rozkład [REDACTED], analogicznie jak w przypadku krzywej OS. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu pełnego zestawu danych PFS (2 badania) z uwzględnieniem rozkładu [REDACTED] jako najlepiej dopasowanego statystycznie do danych surowych. Poniżej przedstawiono współczynniki zgodności dopasowania w analizie

wrażliwości (opcja base case modelu globalnego) oraz wykresy dla krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie podstawowej i analizie wrażliwości niniejszej analizy na tle przyjętej w analizie podstawowej krzywej OS.

Tabela 8.
Współczynniki zgodności dopasowania do danych surowych, – PFS – SoC metaanaliza - AIC

Scenariusz	Log-normalny	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	Gompertz	Weibull	Gamma	Wykładniczy
PFS Base Case							





3.2.2.2. BADANIE SCHOLAR-2

Ekstrapolację danych badania SCHOLAR-2 przeprowadzono przy zastosowaniu standardowych modeli parametrycznych z uwzględnieniem korekty o śmiertelność w populacji ogólnej na bazie danych brytyjskich z lat 2016-2018, tj. dla ekstrapolowanych krzywych wykluczono zgony wynikające ze śmiertelności naturalnej.

Poniżej przedstawiono współczynniki zgodności dopasowania rozkładów parametrycznych do danych surowych.

Tabela 9.
Współczynniki zgodności dopasowania – OS – SoC, SCHOLAR-2

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy		
Gamma uogólniony		
Gompertza		
Log-logistyczny		
Lognormalny		
Weibulla		

Dane dla PFS w badaniu SCHOLAR-2 nie są dostępne. Do wygenerowania krzywej PFS uwzględniono współczynnik hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) zastosowanego do krzywej OS. Wartość HR określono w oparciu o wynik przeprowadzonej metaanalizy danych literaturowych, założono bowiem, że efekt zależności między wartościami OS i PFS w ramieniu SoC będzie taki sam, niezależnie od źródła danych OS dla SoC. Materiały uwzględnione w modelu globalnym dostarczają wartości HR przy uwzględnieniu zestawu wszystkich badań uwzględnionych w metaanalizie (z włączonym badaniem Eyre 2019 uwzględniającym stosowanie wenetoklaksu), przy uwzględnieniu ekstrapolacji do rozkładu wykładniczego jako zakładającego stałą wartość HR w czasie. Omawiana wartość HR PFS vs OS wynosi [REDACTED].

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy zastosowaniu metodyki uzyskania wartości HR bazującej na podejściu przyjętym w modelu globalnym. Przy założeniu wykładniczego rozkładu krzywej przeżycia do określenia wartości HR OS vs PFS potrzebna jest jedynie wartość średniej lub mediany czasu przeżycia dla każdej z analizowanych krzywych. Biorąc pod uwagę wartości skumulowane z badań uwzględnionych w warunkach polskich (Jain 2018, Martin 2016, McCulloch 2020), raportowana mediana OS wynosi 10,3 miesiąca, zaś wartość mediany PFS z badania uwzględnionego w analizie polskiej (McCulloch 2020) wynosi 10,1 miesiąca. Wyznaczona na tej podstawie wartość HR PFS vs OS wynosi [REDACTED].

Jako że analiza wartości z różnych badań może prowadzić do zaburzenia relacji między OS a PFS, w analizie wyznaczono dodatkowo HR OS vs PFS przy uwzględnieniu wyłącznie wyników badania McCulloch 2020 – raportowana mediana OS w tym badaniu wynosi 12,5 miesiąca. Wartość HR PFS vs OS wynikająca bezpośrednio z badania McCulloch 2020 wynosi 0,81 (10,1/12,5).

Aby przetestować wpływ przyjętej wartości PFS na wyniki analizy, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu maksymalnej wartości PFS wynikającej z badań wynoszącą [REDACTED]. W obliczeniach niniejszej analizy nie uwzględniono krzywej PFS wygenerowanej dla wartości HR = 0,81, jako że wpisuje się ona pomiędzy pozostałe wartości współczynnika.

Poniżej przedstawiono wartości finalnie uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 10.
HR PFS vs OS SoC, analiza SCHOLAR-2

Scenariusz	HR PFS vs OS
Analiza podstawowa SCHOLAR_2	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (scenariusz HR_SoC)	[REDACTED]

3.2.2.3. PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy bazującej na danych SCHOLAR-2 (niedostępne dane dotyczące PFS, konieczność implementacji dodatkowych założeń) do modelowania PFS i OS w analizie podstawowej uwzględniono podejście bazujące na danych literaturowych. Dane SCHOLAR02 wraz z ich analizami wrażliwości przedstawiono jako kolejne scenariusze analizy wrażliwości.

Poniżej przedstawiono podsumowanie scenariuszy uwzględnionych w analizie.

Tabela 11.
Efektywność SoC – scenariusze analizy

Scenariusz	PFS	OS
Analiza podstawowa	PFS z danych literaturowych, badanie McCulloch 2020	OS z danych literaturowych, badania Jain 2018, Martin 2016, McCulloch 2020
Scenariusz GBC_SoC (opcja base case modelu globalnego)	Jak w analizie podstawowej modelu globalnego, PFS z danych literaturowych, badania Eyre 2019, McCulloch 2020	Jak w analizie podstawowej modelu globalnego, OS z danych literaturowych, badania Jain 2018, Martin 2016, Eyre 2019, McCulloch 2020
Scenariusz SCHOLAR_2_SoC	HR PFS vs OS [REDACTED] na bazie wszystkich badań uwzględnionych w metaanalizie	OS z badania SCHOLAR-2, rozkład Weibulla
Scenariusz HR_SoC	HR PFS vs OS [REDACTED] – maksymalna z rozważanych wartości	OS z badania SCHOLAR-2, rozkład Weibulla

Analogicznie jak w przypadku krzywych OS i PFS dla BREX, na arkuszach obliczeniowych modelu ekstrapolowane krzywe OS i PFS dla SoC są obniżane o skumulowane ryzyko zgonu w populacji ogólnej, które w dostosowanym modelu obliczane jest na podstawie polskich tablic trwania życia (rozdz. 3.3).

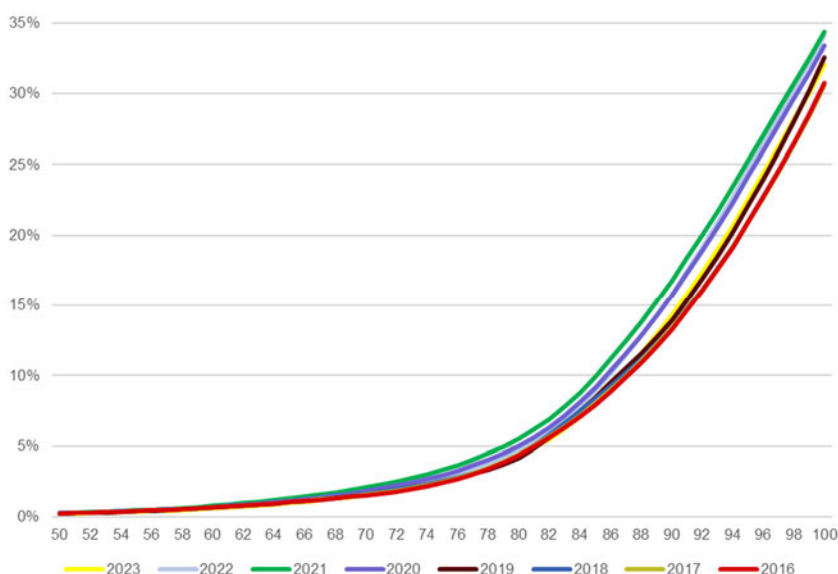
3.3. Śmiertelność naturalna

Biorąc pod uwagę wiek pacjentów z populacji docelowej oraz przyjęty horyzont czasowy analizy na arkuszach obliczeniowych modelu przeprowadzone jest dostosowanie parametrycznych krzywych OS i PFS, opisanych w poprzednich rozdziałach. W ramach dostosowania dla każdego cyklu modelu zwiększane jest ryzyko progresji i zgonu wg krzywych PFS i OS (dotyczących wyłącznie zdarzeń z powodu MCL) o skumulowane do danego cyklu prawdopodobieństwo zgonu z naturalnych przyczyn (ilustrując graficznie, krzywe PFS i OS obniżają się). Ponadto dane dla śmiertelności naturalnej wyznaczają przeżycie dla pacjentów bez progresji oraz wyleczonych w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz CURE).

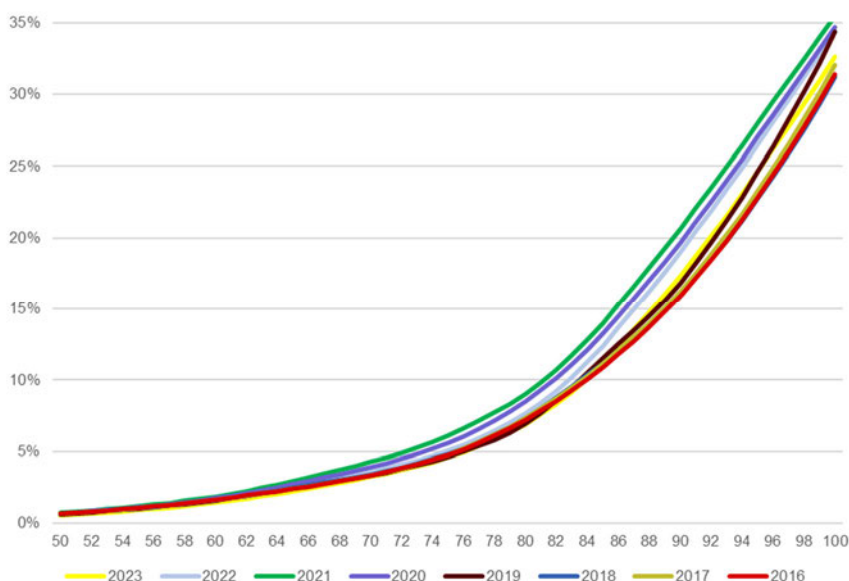
W ramach dostosowania modelu do warunków polskich śmiertelność naturalna jest obliczana na podstawie śmiertelności populacji ogólnej Polski zgodnej z najnowszymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2023 roku [11].

Analiza danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2023 dla populacji w wieku 50-100 lat wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast w latach 2020-2021 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej), co najprawdopodobniej jest wynikiem sytuacji związanej z pandemią COVID-19 oraz wzrostu zgonów spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Dane z kolejnych dwóch lat tj. z 2022 oraz 2023 roku już coraz bardziej upodabniają się do sytuacji sprzed pandemii, dlatego wybór danych z roku 2023 w analizie jest uzasadniony.

Rysunek 11.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS



Rysunek 12.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS



W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu wśród kobiet i mężczyzn przyjęte w analizie, tj. dane GUS dotyczące śmiertelności pacjentów w populacji ogólnej Polski w 2023 roku [11] (Tabela 12).

Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2023)

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	0,31%	0,41%	51	0,24%	0,63%
1	0,02%	0,02%	52	0,26%	0,69%
2	0,02%	0,02%	53	0,29%	0,76%
3	0,01%	0,02%	54	0,32%	0,83%
4	0,01%	0,01%	55	0,35%	0,91%
5	0,01%	0,01%	56	0,39%	0,99%
6	0,01%	0,01%	57	0,43%	1,09%
7	0,01%	0,01%	58	0,48%	1,19%
8	0,01%	0,01%	59	0,53%	1,30%
9	0,01%	0,01%	60	0,59%	1,43%
10	0,01%	0,01%	61	0,66%	1,56%
11	0,01%	0,01%	62	0,73%	1,72%
12	0,01%	0,01%	63	0,81%	1,89%
13	0,01%	0,02%	64	0,89%	2,07%
14	0,02%	0,02%	65	0,98%	2,25%
15	0,02%	0,02%	66	1,08%	2,45%
16	0,02%	0,03%	67	1,18%	2,64%
17	0,02%	0,04%	68	1,29%	2,83%
18	0,03%	0,05%	69	1,42%	3,03%
19	0,03%	0,06%	70	1,56%	3,23%
20	0,03%	0,07%	71	1,72%	3,45%
21	0,03%	0,07%	72	1,89%	3,69%
22	0,03%	0,08%	73	2,09%	3,96%
23	0,03%	0,09%	74	2,30%	4,26%
24	0,03%	0,09%	75	2,54%	4,59%
25	0,03%	0,10%	76	2,81%	4,96%
26	0,03%	0,10%	77	3,11%	5,38%
27	0,03%	0,11%	78	3,45%	5,83%
28	0,03%	0,11%	79	3,85%	6,34%
29	0,04%	0,12%	80	4,31%	6,91%
30	0,04%	0,13%	81	4,85%	7,57%
31	0,04%	0,13%	82	5,49%	8,32%

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
32	0,04%	0,14%	83	6,23%	9,18%
33	0,05%	0,15%	84	7,09%	10,14%
34	0,05%	0,16%	85	8,06%	11,20%
35	0,06%	0,18%	86	9,13%	12,35%
36	0,06%	0,19%	87	10,30%	13,55%
37	0,07%	0,21%	88	11,55%	14,79%
38	0,07%	0,22%	89	12,88%	16,07%
39	0,08%	0,24%	90	14,29%	17,39%
40	0,08%	0,25%	91	15,79%	18,74%
41	0,09%	0,27%	92	17,36%	20,15%
42	0,10%	0,29%	93	19,03%	21,60%
43	0,11%	0,31%	94	20,76%	23,10%
44	0,12%	0,34%	95	22,56%	24,64%
45	0,13%	0,37%	96	24,42%	26,20%
46	0,14%	0,40%	97	26,31%	27,79%
47	0,16%	0,44%	98	28,22%	29,40%
48	0,17%	0,48%	99	30,14%	31,01%
49	0,19%	0,53%	100	32,04%	32,61%
50	0,22%	0,58%			

Na podstawie powyższych danych oraz danych dla charakterystyki początkowej (rozdz. 3.1) wewnątrz modelu na arkuszach obliczeniowych wyznaczana jest krzywa przeżycia naturalnego ważona odsetkiem kobiet / mężczyzn, dla osób od początkowego wieku (63 lata w analizie podstawowej). Jak wskazano wcześniej, krzywa śmiertelności naturalnej dostosowuje wartości ekstrapolowanych krzywych OS i PFS.

3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie, za autorami modelu oryginalnego, uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia występujących u przynajmniej 5% pacjentów, którzy otrzymali BREX. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych po podaniu BREX pochodzą z badania ZUMA-2. W przypadku SoC konserwatywnie nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w obliczeniach częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 13.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	BREX	SoC
CRS	63,2%	0,0%
Gorączka	11,8%	0,0%
Anemia	30,9%	0,0%
Zmniejszona liczba płytek krwi	16,2%	0,0%
Niedociśnienie	22,1%	0,0%
Zmniejszona liczba neutrofilii	29,4%	0,0%
Zmniejszona liczba białych krwinek	32,4%	0,0%
Niedotlenienie organizmu (hipoksja)	19,1%	0,0%
Niedobór fosforu (hipofosfatemia)	17,6%	0,0%
Neutropenia	16,2%	0,0%
Niedobór sodu (hiponatremia)	5,9%	0,0%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	8,8%	0,0%
Encefalopatia	17,6%	0,0%
Małopłytkowość	5,9%	0,0%
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	10,3%	0,0%
Stan splątania	11,8%	0,0%
Nadciśnienie	8,8%	0,0%
Leukopenia	5,9%	0,0%
Zapalenie płuc	8,8%	0,0%
Gorączka neutropeniczna	5,9%	0,0%

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- brak progresji choroby;
- progresja choroby.

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

W celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono przegląd użyteczności w bazie Medline (przez PubMed). Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie, rozdz. A.2.2. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań pierwotnych, w których ocenione zostały użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu.

Model globalny umożliwiał wykorzystanie dwóch zestawów użyteczności. W pierwszym zestawie oszacowano wartości na podstawie wcześniej przeprowadzonych analiz ekonomicznych dotyczących MCL, natomiast w drugim wartości pochodziły z badania ZUMA-2, które w niniejszej analizie zostały przeliczone przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności na podstawie danych Golicki 2019 [14].

3.5.1. Stany zdrowia

UŻYTECZNOŚCI OSZACOWANE NA PODSTAWIE LITERATURY

Ze względu na brak wartości użyteczności z przeszukania badań pierwotnych, w przypadku stanu zdrowia brak progresji choroby oraz progresja choroby w modelu globalnym wykorzystano dane dla populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL uwzględnione w analizie NICE Ibrutynib 2016. Przyjęto te same wartości użyteczności dla BREX i dla SoC. W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione wartości użyteczności.

Tabela 14.
Wartości użyteczności uwzględnione w modelu globalnym na podstawie literatury

Stan zdrowia	Wartość w analizie	Źródło
Brak progresji choroby	0,780	NICE Ibrutynib 2016, za modelem globalnym
Progresja choroby	0,680	NICE Ibrutynib 2016, za modelem globalnym

Ibrutynib stosowany w MCL oceniony został również przez AOTMiT (zlecenie 81/2022 [15]). Użyteczności zastosowane w analizie przeprowadzonej w warunkach polskich zostały określone na podstawie wyników badania RAY (randomizowanego badania klinicznego porównującego IBR i temsyrolimus u pacjentów z opornym/nawrotowym MCL) z uwzględnieniem polskich norm użyteczności. Wartości użyteczności dla stanu bez progresji i z progresją choroby zostały utajnione, dostępna jest jednak informacja o różnicy w użyteczności tych stanów zdrowia wynoszącej 0,100, jak w analizie NICE.

UŻYTECZNOŚCI OSZACOWANE NA PODSTAWIE BADANIA ZUMA-2

Przy użyciu polskiego zestawu wartości użyteczności oszacowane zostały wartości użyteczności EQ-5D-5L dla Polski, zebranych w badaniu ZUMA-2 [16]. Dane pochodzące z badania ZUMA-2 umożliwiły oszacowanie wartości użyteczności dla pacjentów bez progresji na [REDACTED]. W badaniu tym nie ma dostępnych danych umożliwiających określenie wartości użyteczności pacjentów z progresją choroby. W celu oszacowania tej wartości wykorzystano różnicę pomiędzy wartościami użyteczności pacjentów bez i z progresją choroby oszacowaną w modelu globalnym na podstawie literatury ($0,780 - 0,680 = 0,100$). Na tej podstawie użyteczność w stanie progresji choroby określono na [REDACTED].

Tabela 15.
Wartości użyteczności oszacowane na podstawie badania ZUMA-2

Stan zdrowia	Wartość w analizie (SE)
Brak progresji choroby	██████████
Progresja choroby	██████

ODNALEZIONE ANALIZY EKONOMICZNE

W procesie przeszukania danych odnaleziono 4 publikacje opisujące wyniki analiz kosztów-użyteczności dla BREX stosowanego w analizowanej populacji docelowej. Analizie poddano zatem również użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w odnalezionych analizach. We wszystkich odnalezionych analizach przyjęto użyteczności bezpośrednio z opracowania NICE ibrutynib 2016 lub wartości użyteczności stanu bez progresji z badania ZUMA-2 przeliczone do norm lokalnych, zaś wartości użyteczności stanu po progresji na bazie różnicy w użyteczności omawianych stanów zdrowia z analizy NICE ibrutynib 2016. Poniżej zestawiono omawiane wartości.

Tabela 16.
Wartości użyteczności oszacowane na podstawie badania ZUMA-2

Stan zdrowia	PFS	PPS	Źródło
Marchetti 2023 [17]	0,824	0,624	PFS ZUMA-2, normy brytyjskie, PPS na podstawie różnicy z NICE ibrutynib równej 0,2
Ball 2022 [18]	0,780	0,680	NICE ibrutynib 2016
Petersohn 2022 [19]	0,780	0,680	NICE ibrutynib 2016
Simons 2021 [20]	0,843	0,743	PFS ZUMA-2, normy US, PPS na podstawie różnicy z NICE ibrutynib 2016 równej 0,1

PFS – stan bez progresji choroby, PPS – stan po progresji choroby

PODSUMOWANIE

W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto wartości użyteczności oszacowane w modelu na podstawie literatury, analogicznie jak w modelu globalnym, na podstawie analizy NICE ibrutynib 2016. W analizie wrażliwości testowano wartości stanów zdrowia oszacowane dla Polski na podstawie danych z badania ZUMA-2, jako danych wymagających większej liczby założeń, a przez to związanych z większą niepewnością. Poniżej zestawiono podsumowanie danych uwzględnionych w obliczeniach.

Tabela 17.
Użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Scenariusz U
Brak progresji choroby	0,780	██████
Progresja choroby	0,680	██████

UŻYTECZNOŚCI DLA PACJENTÓW BEZ PROGRESJI ORAZ WYLECZONYCH

W jednym z wariantów analizy wrażliwości (scenariusz CURE) uwzględniono dodatkowe użyteczności dla pacjentów z populacji docelowej uznanych za wyleczonych. Odpowiednią wartość obliczono na podstawie równania z publikacji Ara 2010 [21], które zostanie przedstawione w kolejnym rozdziale i wynosi ona 0,813, obliczona dla osób w wieku 63 lata (wiek początkowy).

3.5.2. Spadki użyteczności związane z wiekiem

W modelu uwzględniono spadek użyteczności stanów zdrowia wraz z wiekiem, który obliczany jest na podstawie danych dotyczących użyteczności populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii, mierzonej za pomocą EQ-5D, wg równania następującego równania z publikacji Ara 2010 [21].

$$EQ-5D = 0,9508566 + 0,0212126 \times \%mężczyzn - 0,0002587 \times \text{wiek} - 0,30000332 \times \text{wiek}^2$$

Do określenia użyteczności populacji ogólnej odsetek mężczyzn w danym wieku jest wyznaczony na podstawie ogólnych danych demograficznych, wg stanu ludności na dzień 31.XII.2024 r., dostępnych w najnowszym roczniku demograficznym GUS [22].

Dokładne dane wykorzystane w obliczeniach analizy do określenia spadku użyteczności wraz z wiekiem znajdują się na arkuszu 'Input conversion' modelu obliczeniowego. W poniższej tabeli zestawiono dane na podstawie których obliczane są mnożniki spadku użyteczności stanu zdrowia dla osób w wieku 63 lata (początkowy wiek populacji docelowej) i starszych.

Tabela 18.
Spadek użyteczności związany z wiekiem – dane w modelu

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Odsetek mężczyzn	Użyteczność ogólna na podst. algorytmu Ara 2010	Mnożnik spadku użyteczności stanu zdrowia
63	225 371	255 942	46,8%	0,8127	1,0000
64	235 373	271 232	46,5%	0,8082	0,9944
65	238 268	279 036	46,1%	0,8035	0,9887
66	235 963	282 425	45,5%	0,7988	0,9829
67	228 489	278 020	45,1%	0,7941	0,9770
68	224 137	278 680	44,6%	0,7892	0,9711
69	208 554	266 018	43,9%	0,7843	0,9650
70	200 820	262 090	43,4%	0,7793	0,9588
71	190 688	254 712	42,8%	0,7742	0,9526
72	180 166	248 439	42,0%	0,7690	0,9463
73	167 209	232 768	41,8%	0,7639	0,9400
74	152 701	219 316	41,0%	0,7586	0,9334
75	142 621	208 295	40,6%	0,7533	0,9269

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Odsetek mężczyzn	Użyteczność ogólna na podst. algorytmu Ara 2010	Mnożnik spadku użyteczności stanu zdrowia
76	126 412	190 818	39,8%	0,7479	0,9202
77	108 260	169 478	39,0%	0,7424	0,9134
78	73 447	118 798	38,2%	0,7368	0,9066
79	67 453	114 594	37,1%	0,7311	0,8995
80	61 512	107 307	36,4%	0,7254	0,8926
81	55 662	101 580	35,4%	0,7196	0,8854
82	54 447	103 920	34,4%	0,7137	0,8782
83	51 642	103 680	33,2%	0,7077	0,8708
84	46 376	98 235	32,1%	0,7017	0,8634
85	41 166	90 957	31,2%	0,6956	0,8559
86	36 566	84 107	30,3%	0,6895	0,8484
87	31 651	77 028	29,1%	0,6832	0,8407
88	26 562	67 078	28,4%	0,6770	0,8330
89	21 450	56 525	27,5%	0,6707	0,8252
90	17 475	47 189	27,0%	0,6644	0,8175
91	14 400	41 180	25,9%	0,6579	0,8095
92	11 297	33 532	25,2%	0,6514	0,8015
93	8 603	26 798	24,3%	0,6448	0,7934
94	5 886	19 288	23,4%	0,6381	0,7852
95	4 341	14 448	23,1%	0,6316	0,7771
96	2 753	9 857	21,8%	0,6247	0,7686
97	1 815	6 924	20,8%	0,6178	0,7602
98	1 279	5 165	19,8%	0,6109	0,7516
99	832	3 319	20,0%	0,6041	0,7433
100+	1 785	5 602	24,2%	0,5981	0,7359

3.5.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W analizie uwzględniono użyteczności niezależnie od zastosowanego leczenia, dlatego w pierwszym cyklu modelu dodatkowo doliczono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Do uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych przyjęto (za modelem globalnym) spadki użyteczności oraz czas ich trwania na podstawie analizy NICE TA559 dla terapii aksykabtagen cyloleucl w leczeniu chłoniaków B-komórkowych. W przypadku braku danych dla niektórych zdarzeń niepożądanych przyjęto odpowiednie założenia.

Dane dotyczące spadków użyteczności dla zdarzeń uwzględnionych w analizie (rozdz. 3.4) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – wartości przyjęte w modelu

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania AE (dni)	Źródło
CRS	0,760	11	NICE TA559
Gorączka	0,110	2	NICE TA559
Anemia	0,120	14	NICE TA559
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,110	50	NICE TA559
Niedociśnienie	0,150	5	NICE TA559
Zmniejszona liczba neutrofili	0,150	17	NICE TA559
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,150	40	NICE TA559
Niedotlenienie organizmu (hipoksja)	0,110	2	Przyjęto jak dla gorączki
Niedobór fosforu (hipofosfatemia)	0,150	16	NICE TA559
Neutropenia	0,090	47	NICE TA559
Niedobór sodu (hiponatremia)	0,150	7	Założenie*
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	0,150	7	Założenie*
Encefalopatia	0,150	12	NICE TA559
Małopłytkowość	0,110	63	NICE TA559
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	0,150	7	Założenie*
Stan splątania	0,150	7	Założenie*
Nadciśnienie	0,150	5	Przyjęto jak dla niedociśnienia
Leukopenia	0,150	21	NICE TA559
Zapalenie płuc	0,150	7	Założenie*
Gorączka neutropeniczna	0,090	47	Przyjęto jak dla neutropenii

* założono, że spadek użyteczności odpowiada największemu spadkowi odnalezionemu w ramach analizy NICE uwzględniając zdarzenia inne niż CRS

3.6. Dawkowanie

Dawkowanie schematów wchodzących w skład SoC określono na podstawie:

- CUA Imbruvica 2022 [15] (zlecenie nr 81/2022) – dostępne dane dla schematów DHAP, R-DHAP, R-CHOP, R-COP, COP oraz bendamustyny w monoterapii;
- CUA Bortezomib Zentivia 2018 [23] (zlecenie nr 53/2018) – dostępne dane dla schematu R-CHOP,
- NSSG: <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/>

- eviQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/lymphoma>
- ChPL [24] – dla lenalidomidu stosowanego w monoterapii;
- opracowanie AOTMiT [25] – dla schematu R-LEN.

Tabela 20.
Dawkowanie substancji czynnych w schematach stosowanych w ramach SoC

Schemat	Substancja	Droga podania	Dawka / podanie	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Liczba podań / cykl	Liczba cykli (max)
BR	Bendamustyna	IV	90 mg/m ²	1. i 2.	28	2	6
	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	28	1	6
DHAP	Deksametazon	PO	40 mg	1-4.	21	4	4
	Cytarabina	IV	2000 mg/m ²	2.	21	4	4
	Cisplatyna	IV	100 mg/m ²	1.	21	1	4
R-CHOP	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	21	1	8
	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m ²	1.	21	1	8
	Dokсорubicyna	IV	50 mg/m ²	1.	21	1	8
	Winkrystyna	IV	1,7 mg/m ²	1.	21	1	8
	Prednizon	PO	100 mg/m ²	1-5.	21	5	8
R-CHOP/R-DHAP: R-CHOP	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	21	1	3
	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m ²	1.	21	1	3
	Dokсорubicyna	IV	50 mg/m ²	1.	21	1	3
	Winkrystyna	IV	1,7 mg/m ²	1.	21	1	3
	Prednizon	PO	100 mg/m ²	1-5.	21	5	3
R-CHOP/R-DHAP: R-DHAP	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	21	1	3
	Deksametazon	PO	40 mg	1-4.	21	4	3
	Cytarabina	IV	2000 mg/m ²	2.	21	4	3
	Cisplatyna	IV	100 mg/m ²	1.	21	1	3
Hyper-CVAD: część A	Deksametazon	PO	40 mg	1-4. i 11-14.	21	8	4
	Mesna	IV	600 mg/m ²	1-3.	21	3	4
	Cyklofosfamid	IV	300 mg/m ²	1-3.	21	6	4
	Dokсорubicyna	IV	50 mg/m ²	4.	21	1	4
	Winkrystyna	IV	2 mg	4. i 11.	21	2	4
	Pegfilgrastym	SC	6 mg	5.	21	1	4
Hyper-CVAD: część B	Metotreksat	IV	200 mg/m ²	1.	21	1	4
	Metotreksat	IV	800 mg/m ²	1.	21	1	4
	Folinian wapnia	IV	15 mg/m ²	2.	21	4	4
	Cytarabina	IV	3000 mg/m ²	2. i 3.	21	4	4
	Pegfilgrastym	SC	6 mg	4.	21	1	4

Schemat	Substancja	Droga podania	Dawka / podanie	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Liczba podań / cykl	Liczba cykli (max)
R-CVP	Rytuksymab	IV	375 mg/m2	1.	21	1	7
	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m2	1.	21	1	7
	Winkrystyna	IV	1,7 mg/m2	1.	21	1	7
	Prednizon	PO	40 mg/m2	1-5.	21	5	7
R-CHOP/R-HAD: R-CHOP	Rytuksymab	IV	375 mg/m2	1.	21	1	3
	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m2	1.	21	1	3
	Dokсорubicyna	IV	50 mg/m2	1.	21	1	3
	Winkrystyna	IV	1,7 mg/m2	1.	21	1	3
	Prednizon	PO	100 mg/m2	1-5.	21	5	3
R-CHOP/R-HAD: R-HAD	Rytuksymab	IV	375 mg/m2	1.	28	1	3
	Cytarabina	IV	2000 mg/m2	2. i 3.	28	2	3
	Deksametazon	PO	40 mg	1-4.	28	4	3
R-COP	Rytuksymab	IV	375 mg/m2	1.	21	1	8
	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m2	1.	21	1	8
	Winkrystyna	IV	1,7 mg/m2	1.	21	1	8
	Prednizon	PO	40 mg/m2	1-5.	21	5	8
COP	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m2	1.	21	1	8
	Winkrystyna	IV	1,7 mg/m2	1.	21	1	8
	Prednizon	PO	40 mg/m2	1-5.	21	5	8
Lenalidomid	Lenalidomid ^a	PO	25 mg	1-21.	28	21	-
	Lenalidomid ^a	PO	25 mg	1-21.	28	21	12
R-LEN	Rytuksymab	IV	375 mg/m2	1., 8. 15., 22. w 1. cyklu; 1. w cyklach 3., 5., 7., 9., 11.	28	4 w 1. cyklu; 1 w cyklach 3., 5., 7., 9., 11.	12
R-BAC	Rytuksymab	IV	375 mg/m2	1.	28	1	6
	Bendamustyna	IV	70 mg/m2	1. i 2.	28	2	6
	Cytarabina	IV	500 mg/m2	1-3.	28	3	6
FCR ^b	Fludarabina	PO	25 mg/m2	1-5.	28	5	6
	Cyklofosfamid	PO	150 mg/m2	1-5.	28	5	6
	Rytuksymab	IV	375 mg/m2 (cykl 1.)	1	28	1	6
			500 mg/m2 (cykle 2-6.)				
Bendamustyna	Bendamustyna	IV	90 mg/m2	1. i 2.	28	2	6

a) w obliczeniach dla uproszczenia uwzględniono wyłącznie dawkę początkową, potencjalnie pomijając kolejne etapy zmniejszania dawki
b) uwzględniono schemat z fludarabiną tylko w postaci doustnej, ponieważ w postaci dożyłnej aktualnie jest nierefundowana w Polsce

3.7. Koszty

W analizie u pacjentów leczonych z zastosowaniem produktu Tecartus uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt produktu Tecartus,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt pobrania limfocytów T,
- koszt terapii pomostowej,
- koszt terapii kondycjonującej (chemioterapia limfodeplacyjna),
- koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku oraz wymagany 10-dniowy monitoring po infuzji, w tym koszt tocilizumabu podawanego w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS),
- koszt monitorowania w programie lekowym.

Zgodnie z ChPL [26], na około 1 godzinę przez infuzją produktu Tecartus zaleca się podanie leków mających na celu zminimalizowanie ryzyka ostrych reakcji związanych z infuzją. Premedykacja obejmuje podanie paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5–25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej). Koszty premedykacji nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie w formie odrębnej kategorii kosztowej, z uwagi na nieznaczny koszt, który potencjalnie uwzględniony został w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem i monitorowaniem po infuzji.

W ramieniu przypadku pacjentów leczonych SoC uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty substancji czynnych w schematach leczenia stosowanych w ramach SoC oraz
- koszty ich podania.

Ponadto w analizie uwzględniono dwie kategorie kosztowe niezależne od stosowanej interwencji: koszty monitorowania stanów zdrowia oraz koszty opieki paliatywnej.

W obliczeniach nie uwzględniono oddzielnej kategorii kosztowej dotyczącej kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W przypadku terapii z zastosowaniem produktu Tecartus założono, że ewentualne zdarzenia niepożądane zaopatrywane są w ramach hospitalizacji związanej z infuzją leku. Hospitalizacja ta obejmuje także monitorowanie pacjenta codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia i leczenia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności – koszty te zostały więc pośrednio uwzględnione w obliczeniach. Nieuwzględnienie kosztów występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora należy uznać za założenie konserwatywne.

Tabela 22.
Koszt leku BREX w obliczeniach analizy - podsumowanie

Dane dot. efektywności	Wariant analizy	Cena hurtowa brutto	Mnożnik	Koszt leku w obliczeniach analizy
Na podstawie danych z grupy SAS	Bez RSS		1,00 (=68/68)	
	Z RSS			
Na podstawie danych z grupy FAS	Bez RSS		0,92 (=68/74)	
	Z RSS			

3.7.1.2. KOSZTY ZWIĄZANE Z PODANIEM BREX

3.7.1.2.1. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto na podstawie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Koszt tego świadczenia wyznaczono na podstawie zarządzenia nr 9/2025/DGL [27], z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.12 (kod zakresu świadczeń: 03.0000.312.02) na podstawie danych o kontraktach zawartych na rok 2025 z portalu Informator o umowach [28].

Tabela 23.
Koszt kwalifikacji do leczenia BREX w proponowanym programie lekowym

Kategoria	Wartość
Wartość punktowa świadczenia <i>Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności</i>	338
Wycena punktu ^a	1,77 zł
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	598,26 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 6 441 493; sumaryczna wartość kontraktów: 11 401 442,61 zł (dane z dnia 17.03.2025)

3.7.1.2.2. Koszt pobrania limfocytów T

Produkt Tecartus jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z jego własnych limfocytów T i przeznaczony do jednorazowego podania w infuzji dożylniej. Celem przygotowania swoistego dla danego pacjenta leczenia, od pacjenta pobiera się białe krwinki w procesie leukaferazy [26].

Świadczenie *Pobranie limfocytów dawcy (DLI)* finansowane jest w ramach katalogu do sumowania łącznie z świadczeniami z katalogu grup JGP lub katalogu produktów odrębnych. Rozliczenie następuje łącznie z świadczeniem *Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)* na podstawie faktury przedstawionej przez dokonującego przetoczenia limfocytów i zawierającej specyfikację kosztową zawierającą kategorie kosztów określone w art. 3 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu,

przechowywaniu i przeszczepianiu komórek tkanek i narządów wystawioną przez ośrodek dawcy (pobierający) [29]. W związku z tym, zgodnie z metodyką przyjętą w analizach ekonomicznych dla preparatu Yescarta [30, 31], procedurę pobrania limfocytów T wyceniono na podstawie raportu AOTMiT z 2017 roku w sprawie ustalenia taryfy dla świadczeń obejmujących pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy [32].

Na potrzeby ww. raportu AOTMiT analizie poddano dane pochodzące z 6 ośrodków, stanowiących 54% świadczeniodawców realizujących świadczenie przetoczenia limfocytów dawcy w 2015 roku. Średnie koszty pozyskania limfocytów od dawcy wyznaczono na podstawie kart kosztowych przedstawionych przez ankietowane ośrodki w zależności od pochodzenia komórek krwiotwórczych, tj.: od tego czy komórki pobrano od dawcy allogenicznego zarejestrowanego w krajowym ośrodku dawców szpiku lub w ośrodku zagranicznym, czy od dawcy spokrewnionego. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że najbardziej odpowiedni dla kosztu leukaferazy poprzedzającej terapię Tecartus będzie średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego, wynoszący 4 694,16 zł, na który obok kosztu pobrania limfocytów składają się koszty kwalifikacji, koordynacji pobrania i wykonania wymaganych badań [30, 32]. Koszt ten był aktualny wg stanu na rok 2017, a od tego czasu koszty realizacji świadczeń wzrosły. Biorąc pod uwagę że cena za punkt rozliczeniowy w tamtym czasie wynosiła ok. 1,00 zł, zastosowano mnożnik którego wartość przyjęto jako średnią aktualnej wyceny punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach zawartych na rok 2025 z portalu *Informator o umowach* [28].

Tabela 24.
Wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w roku 2025

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kwota kontraktu	Liczba jednostek rozliczeniowych	Wycena punktu
03.4070.930.02	HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	208 278 461,52 zł	119 700 265	1,74 zł
03.4070.030.02	HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA	30 270 922,88 zł	17 199 388	1,76 zł
03.4070.998.02	HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - ŚWIADCZENIA DIAGNOSTYKI I LECZENIA ONKOLOGICZNEGO - POZA PAKIETEM ONKOLOGICZNYM	229 530 671,42 zł	131 914 179	1,74 zł
Średnia				1,75 zł

Dane z dnia 10 marca 2025 roku

Podsumowanie kosztów pobrania limfocytów T przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Koszt pobrania limfocytów T

Kategoria	Wartość
Koszt leukaferazy na podst. raportu AOTMiT 2017 [32]	4 694,16 zł
Mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu	1,75
Koszt pobrania limfocytów T	8 199,13 zł

3.7.1.2.3. Koszt terapii pomostowej

W związku z tym, że produkt Tecartus jest lekiem swoistym dla danego pacjenta i produkowanym z własnych białych krwinek pacjenta, od pobrania limfocytów T do infuzji limfocytów CAR-T anty-CD19 potrzebne jest około 27 dni, w czasie których wytwarzany jest lek [1, 26]. W badaniu ZUMA-2 u części pacjentów w czasie oczekiwania na podanie KTE-X19 zastosowano terapię pomostową (ang. *bridging therapy*) mającą na celu utrzymanie stabilnego stanu pacjenta w tym okresie [33].

W badaniu ZUMA-2 terapię pomostową zastosowano u 25 najbardziej obciążonych pacjentów (spośród 68 chorych, którym podano KTE-X19). W ramach terapii pomostowej stosowano:

- kortykosteroidy, tj. deksametazon lub metyloprednizolon
- ibrutynib lub akalabrutynib stosowane w monoterapii lub w połączeniu z kortykosteroidem,

a wybór terapii leżał w gestii lekarza prowadzącego. W badaniu nie podano dawek i częstości podawania ww. substancji [33]. W związku z tym w analizie podstawowej przybliżono koszt terapii pomostowej poprzez średni koszt jednego cyklu terapii standardowej (SoC), wyznaczony na podstawie danych o udziałach schematów leczenia stosowanych w ramach SoC (Tabela 1), kosztów leków stosowanych w ramach tych schematów (Tabela 43) oraz kosztów podania (Tabela 50). Wykorzystane dane zestawiono w tabeli poniżej. Ze względu na zmianę charakterystyki populacji (masa ciała, powierzchnia) w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (efektywność na podst. danych FAS), koszt obliczono w dwóch wariantach.

Tabela 26.
Koszt terapii pomostowej na podstawie wyceny kosztu SoC (leki, podanie)

Schemat	Udział	Koszt leków				Koszt podania
		Populacja SAS		Populacja FAS		
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
BR	■	3 328,14 zł	3 328,14 zł	3 323,10 zł	3 323,10 zł	2 639,84 zł
DHAP	■	2 334,55 zł	2 359,86 zł	2 331,26 zł	2 356,57 zł	3 519,79 zł
R-CHOP	■	4 207,11 zł	4 260,99 zł	4 200,74 zł	4 254,53 zł	1 000,46 zł
R-CHOP/R-DHAP	■	5 170,20 zł	5 209,79 zł	5 162,49 zł	5 202,04 zł	2 260,13 zł
Hyper-CVAD	■	2 620,18 zł	2 645,49 zł	2 617,18 zł	2 642,49 zł	8 137,81 zł
R-CVP	■	4 038,77 zł	4 049,64 zł	4 032,68 zł	4 043,56 zł	1 000,46 zł
R-CHOP/R-HAD	■	3 966,91 zł	4 003,34 zł	3 961,00 zł	3 997,38 zł	2 480,12 zł
COP lub R-COP	■	2 157,99 zł	2 179,54 zł	2 154,73 zł	2 176,24 zł	1 000,46 zł
Ienalidomid	■	189,77 zł	189,77 zł	189,77 zł	189,77 zł	0,00 zł
R-LEN	■	2 326,56 zł	2 326,56 zł	2 323,32 zł	2 323,32 zł	562,76 zł
R-BAC	■	3 505,35 zł	3 505,35 zł	3 500,04 zł	3 500,04 zł	3 959,77 zł
FCR	■	5 889,30 zł	5 889,30 zł	5 880,39 zł	5 880,39 zł	750,35 zł
Bendamustyna	■	479,09 zł	479,09 zł	478,36 zł	478,36 zł	2 639,84 zł
Średnia ważona		2 490,82 zł	2 503,30 zł	2 487,24 zł	2 499,71 zł	2 697,25 zł

Podsumowanie wyznaczonego kosztu terapii pomostowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Koszt terapii pomostowej - podsumowanie

Parametr	Populacja SAS	Populacja FAS
Koszt substancji czynnych*	2 490,82 zł / 2 503,30 zł	2 487,24 zł / 2 499,71 zł
Koszt podania	2 697,25 zł	
Całkowity koszt*	5 188,07 zł / 5 200,55 zł	5 184,49 zł / 5 196,96 zł

* Perspektywa NFZ / NFZ + pacjent

Koszt terapii pomostowej zmienia się także w zależności od udziałów schematów stosowanych w ramach SoC testowanych w analizie wrażliwości w scenariuszach SoC_U (rozdz. 2.4, Tabela 1). W celu zachowania przejrzystości opisu w tabelach powyżej uwzględniono wyłącznie udziały schematów wykorzystywane w analizie podstawowej, zaś średni koszt terapii pomostowej w zależności od ustawień modelu dotyczących udziałów schematów w ramach SoC dostępny jest w pliku obliczeniowym na arkuszu 'Cost_PL' w sekcji 'Terapia pomostowa'.

3.7.1.2.4. Koszt terapii kondycjonującej

Zgodnie z zapisami ChPL [26] infuzja produktu Tecartus powinna być poprzedzona terapią kondycjonującą polegającą na podaniu w 5., 4. i 3. dniu przed infuzją KTE-X19 chemioterapii limfodeplecyjnej, składającej się z podawanych dożylnie cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² i fludarabiny w dawce 30 mg/m².

Koszty jednostkowe cyklofosfamidu przyjęto zgodnie z metodyką opisaną w rozdz. 3.7.2.1). Koszt fludarabiny w postaci dożylnej określono na podstawie danych z przetargów na zakup tego leku przez szpitale [34–36]. Szczegółowe dane dostępne są w pliku obliczeniowym na arkuszu 'Unit_costs_PL'.

Tabela 28.
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach terapii kondycjonującej

Substancja	Droga podania	Koszt NFZ					Koszt pacjenta
		Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Zamówienia publiczne	Wartość w obliczeniach	
Cyklofosfamid	IV	0,04 zł	0,05 zł	0,06 zł	-	0,04 zł	0,00 zł
Fludarabina	IV	-	-	-	4,12 zł	4,12 zł	0,00 zł

Koszty leków stosowanych w ramach terapii kondycjonującej zestawiono w poniższej tabeli. Ze względu na zmianę charakterystyki populacji (masa ciała, powierzchnia) w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (efektywność na podst. danych FAS), koszt obliczono w dwóch wariantach.

Tabela 29.
Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach terapii kondycjonującej

Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Liczba podań	Dawka całkowita*	Koszt jednostkowy	Koszt całkowity*
Cyklofosfamid	IV	500 mg/m ²	3	2 971,5 mg / 2 967,0 mg	0,04 zł	129,80 zł / 129,60 zł
Fludarabina	IV	30 mg/m ²	3	178,3 mg / 178,0 mg	4,12 zł	733,88 zł / 732,77 zł
Razem						863,68 zł / 862,37 zł

* Wyznaczona przy założeniu średniej masy ciała odpowiedniej dla populacji SAS / FAS (patrz rozdz. 3.1)

Przyjęto, że podanie chemioterapii limfodeplecyjnej będzie rozliczane w ramach świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych. Wycenę świadczenia za osobodzień zaczerpnięto z zarządzenia nr 10/2024/DGL [37].

Tabela 30.
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem terapii kondycjonującej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa				Wycena punktu	Liczba dni	Koszt całkowity
		Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4 i kolejny			
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686	686	686	612,73	1,77 zł	3	3 642,66 zł

Podsumowanie kosztów terapii kondycjonującej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Koszt terapii kondycjonującej

Parametr	Populacja SAS	Populacja FAS
Koszt substancji czynnych	863,68 zł	862,37 zł
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leków	3 642,66 zł	
Całkowity koszt terapii kondycjonującej	4 506,34 zł	4 505,03 zł

3.7.1.2.5. Koszt hospitalizacji

Produkt Tecartus musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Tecartus. Z uwagi na fakt, że produkt Tecartus jest przeznaczony do wyłącznie do stosowania autologicznego, przed podaniem BREX należy zweryfikować ID pacjenta w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z lekiem. Podanie powinno odbywać się w formie trwającej 30 minut infuzji metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, po infuzji produktu konieczne jest

monitorowanie pacjentów codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, po tym czasie o dalszym monitorowaniu pacjenta decyduje lekarz. Ponadto zgodnie z ChPL, przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji pacjent powinien pozostawać w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży) [26].

Biorąc pod uwagę powyższe założono, że koszt hospitalizacji związanej z podaniem produktu Tecartus może odpowiadać średniej wartości hospitalizacji rozliczonych grupami:

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

Przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których w trakcie 10-dniowej obserwacji nie wystąpią AE w stopniu 3 i wyższym, hospitalizacja zostanie rozliczona w ramach grupy S03. W przypadku pozostałych pacjentów, u których wystąpią ciężkie AE i którzy wymagać mogą dłuższej hospitalizacji, rozliczona ona będzie w ramach grupy S02. W celu wyznaczenia średniego kosztu hospitalizacji określono odsetki pacjentów, u których występują AE <3 oraz ≥3 stopnia – 99% pacjentów w badaniu ZUMA-2 doświadczyło AE ≥3 stopnia [33].

Tabela 32.
Występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu ZUMA-2 względem stopnia ciężkości (n=68)

Parametr	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	AE ogółem
Liczba pacjentów	0	1	11	54	2	68
Odsetek	0%	1%	16%	79%	3%	100%
	1%		99%		-	

Koszty hospitalizacji w ramach rozważanych grup JGP określono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji w tych grupach za rok 2023. Następnie koszty hospitalizacji przeskalowano, stosując mnożnik określony jako średnią wycenę punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach zawartych na rok 2025 (Tabela 24).

Tabela 33.
Koszt hospitalizacji związanej z infuzją produktu Tecartus, monitorowaniem oraz leczeniem AE

Kod grupy	Nazwa grupy	Odsetek pacjentów	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [punkty]	Mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu	Koszt hospitalizacji
5.51.01.0016002	S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	99%	45 082,21	1,75	78 743,59 zł
5.51.01.0016003	S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	1%	7 088,23	1,75	12 380,78 zł
Średnia ważona					77 767,67 zł

Ponadto na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) przed infuzją produktu Tecartus musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy, a ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. Zgodnie z ChPL wystąpienie CRS w stopniu 1 wymaga zastosowania tylko leczenia objawowego, jednak w razie braku poprawy po 24 godzinach należy podać dożylnie tocilizumab w dawce 8 mg/kg w ciągu godziny. W przypadku wystąpienia CRS stopnia 2 i wyższych należy podać tocilizumab dożylnie w dawce 8 mg/kg przez godzinę, a w razie potrzeby podawać kolejne dawki – maksymalna całkowita liczba dawek to 4 dawki [26].

Na podstawie badania ZUMA-2 określono, że CRS wystąpił u 91% pacjentów którym podano BREX, w tym u 29% pacjentów był to CRS stopnia 1, zaś w pozostałych 62% – w stopniu ≥ 2 [33].

Tabela 34.
Występowanie zespołu uwalniania cytokin w badaniu ZUMA-2 względem stopnia ciężkości (n=68)

Parametr	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	CRS ogółem
Liczba pacjentów	20	32	8	2	0	62
Odsetek	29%	47%	12%	3%	0%	91%
	29%	62%				-

Tocilizumab (TOC) jest dostępny w Polsce w ramach programów lekowych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów oraz leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, a więc w innym wskazaniach niż analizowane. W związku z czym koszt terapii tym lekiem nie jest ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem produktu Tecartus i został dodatkowo uwzględniony w analizie u pacjentów, u których wystąpił CRS. Koszt TOC określono zgodnie z metodyką przyjętą do określenia kosztów substancji czynnych stosowanych w ramach SoC (rozdz. 3.7.2.1). Dodatkowo przeanalizowano zamówienia publiczne z czwartego kwartału 2024 roku dostępne w portalu IKAR Pro. Do dalszych obliczeń uwzględniono koszt jednostkowy TOC w wysokości 3,18 zł za mg na podstawie odnalezionych przetargów publicznych (jako najniższy z kosztów raportowanych w analizowanych źródłach danych).

Tabela 35.
Koszt jednostkowy tocilizumabu

Substancja	Droga podania	Koszt NFZ					Koszt pacjenta
		Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Zamówienia publiczne	Wartość w obliczeniach	
Tocilizumab	IV	3,59 zł	3,59 zł	3,19 zł	3,18 zł	3,18 zł	0,00 zł

W obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że w przypadku wystąpienia CRS w stopniu 1 pacjentom zostanie podane jednorazowo 8 mg/kg TOC, zaś u pacjentów, którzy doświadczą CRS w wyższym

natężeniu, podane zostaną 4 dawki TOC po 8 mg/kg. Uwzględniając odsetki pacjentów, u których po podaniu produktu Tecartus występuje CRS (w różnym natężeniu) oraz koszty jednostkowe przedstawione w tabeli powyżej określono, że średni koszt tocilizumabu w leczeniu CRS wynosi 5 759,90 zł uwzględniając charakterystykę populacji SAS lub 5 745,85 zł uwzględniając charakterystykę populacji FAS badania ZUMA-2.

Tabela 36.
Koszt tocilizumabu stosowanego w leczeniu CRS

Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Liczba podań	Dawka całkowita*	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy	Koszt całkowity*
Tocilizumab	IV	8 mg/kg	1	656 mg / 654 mg	29%	3,18 zł	2 083,37 zł / 2 078,29 zł
			4	2624 mg / 2618 mg	62%		8 333,47 zł / 8 313,15 zł
Średnia ważona							5 759,90 zł / 5 745,85 zł

* Wyznaczona przy założeniu średniej masy ciała odpowiedniej dla populacji SAS / FAS (patrz rozdz. 3.1)

Podsumowanie kosztów hospitalizacji związanej z infuzją produktu Tecartus, monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta przez 10 dni po infuzji oraz leczeniem AE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem BREX

Parametr	Populacja SAS	Populacja FAS
Koszt hospitalizacji związanej z infuzją BREX	77 767,67 zł	
Koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS	5 759,90 zł	5 745,85 zł
Całkowity koszt hospitalizacji związanej z podaniem	83 527,57 zł	83 513,52 zł

3.7.1.3. KOSZT MONITOROWANIA W PROGRAMIE LEKOWYM

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego monitorowanie skuteczności leczenia ma miejsce co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T i obejmuje wykonanie jednego z trzech badań diagnostyki obrazowej:

- badania tomografii komputerowej (CT),
- rezonansu magnetycznego (MR) lub
- pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT).

Dodatkowo możliwe jest wykonanie badań laboratoryjnych jeżeli wymaga tego sytuacja kliniczna.

Koszt monitorowania w proponowanym programie lekowym określono na podstawie ryczału rocznego świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelem albo breksukabtagenem autoleucelu – monitorowanie terapii w ramach programu lekowego B.12* określonego zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL [27]. Koszt wyznaczono z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla

świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.12 (kod zakresu świadczeń: 03.0000.312.02) na podstawie danych o kontraktach zawartych na rok 2025 z portalu *Informator o umowach* [28].

Podsumowanie kosztów kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Koszt monitorowania skuteczności leczenia w programie lekowym

Parametr	Wartość
Wartość punktowa świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cytoleucelu albo tisagenlecleucelalem albo breksukabtagenem autoleucelu – monitorowanie terapii</i>	4 780,00
Wycena punktu ^a	1,77 zł
Roczny koszt monitorowania leczenia w programie lekowym	8 460,60 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 6 441 493; sumaryczna wartość kontraktów: 11 401 442,61 zł (dane z dnia 17.03.2025)

Na potrzeby obliczeń powyższy koszt przeliczony jest na miesięczny i wynosi 705,05 zł.

3.7.1.4. PODSUMOWANIE

W obliczeniach analizy koszty związane z procedurą związaną z podaniem leku są naliczane w pierwszym cyklu modelu. W wariancie podstawowym analizy, zgodnie z przyjętą metodyką w zakresie uwzględnienia efektywności w ramieniu interwencji uwzględniono pacjentów, u których miało miejsce podanie leku. Ważne jest, że u 6 pacjentów z badania (spośród 74) nie doszło do podania leku, natomiast wykonano procedury związane z przygotowaniem pacjenta do jego podania. A zatem, aby nie zaniżać kosztów leczenia do poszczególnych kategorii przypisano odpowiednie mnożniki, wg następujących zasad:

- kwalifikacja do programu lekowego oraz pobranie limfocytów T: dotyczy wszystkich pacjentów w ramieniu BREX; w przypadku modelowania efektów na podstawie danych z populacji SAS, uwzględniono dodatkowy mnożnik kosztu równy 1,09 (obliczony jako 74/68),
- terapia pomostowa: w badaniu ZUMA-2 zastosowano ją u 25 najbardziej obciążonych pacjentów. a więc zastosowano mnożnik kosztów równy 0,36 (25/68) w populacji SAS lub równy 0,33 (25/74) w populacji FAS,
- leczenie kondycjonujące: w badaniu ZUMA-2 zastosowano je u 69 pacjentów, a więc zastosowano mnożnik kosztów równy 1,01 (69/68) w populacji SAS lub równy 0,93 (69/74) w populacji FAS,
- hospitalizacja dotyczy tylko chorych, którym podano lek, a zatem mnożnik uwzględniono tylko dla populacji FAS i wynosi on 0,92 (68/74).

W kolejnej tabeli przedstawiono podsumowanie dla danych kosztowych związanych z podaniem BREX, uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 39.
Koszty związane z podaniem BREX - podsumowanie

Kategoria	Koszt jednostkowy	Z uwzględnieniem mnożnika	
		Populacja SAS	Populacja FAS
Kwalifikacja do programu lekowego	598,26 zł	651,05 zł	598,26 zł
Pobranie limfocytów T	8 199,13 zł	8 922,59 zł	8 199,13 zł
Terapia pomostowa	5 188,07 / 5 200,55 zł(SAS) ^a 5 184,49 / 5 196,96 zł (FAS) ^a	1 907,38 / 1 911,97 zł ^a	1 751,52 / 1 755,73 zł ^a
Leczenie kondycjonujące	4 506,34 (SAS) 4 505,03 zł (FAS)	4 572,61 zł	4 200,64 zł
Hospitalizacja (JGP + podanie TOC)	83 527,57 zł (SAS) 83 513,52 zł (FAS)	83 527,57 zł	76 742,15 zł

Dla SAS / FAS różny koszt ze względu na różnice w charakterystyce początkowej pacjentów

a) NFZ / NFZ + pacjent

Dla kosztu związanego z monitorowaniem pacjenta w programie lekowym nie uwzględniono dodatkowego mnożnika kosztu dla populacji SAS / FAS. Koszt ten jest naliczany już po podaniu leku i uznano, że wystarczająca jest jego korekta w sposób pośredni ze względu na różne wartości krzywych OS (graficznie, dla populacji FAS krzywa przeżycia całkowitego znajduje się poniżej tej krzywej dla populacji SAS).

Oszacowanie kosztów jednostkowych dla kategorii związanych z podaniem BREX, poza kosztem kwalifikacji do programu lekowego (wycena wg katalogu NFZ) wymagało przyjęcia założeń i uwzględnienia znacznej ilości danych. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń przy uwzględnieniu 10% zakresu zmienności dla uwzględnionych kategorii kosztowych, poza kosztem kwalifikacji do programu lekowego. Oszacowany koszt przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40.
Koszty związane z podaniem BREX – analiza wrażliwości

Kategoria	Koszt w obliczeniach analizy		
	Analiza podstawowa	Scenariusz ADM_BREX_1 (maksymalny)	Scenariusz ADM_BREX_2 (minimalny)
Kwalifikacja do programu lekowego	651,05 zł	651,05 zł	651,05 zł
Pobranie limfocytów T	8 922,59 zł	9 814,84 zł	8 030,33 zł
Terapia pomostowa	1 907,38 zł	2 098,12 zł	1 716,64 zł
Leczenie kondycjonujące	4 572,61 zł	5 029,87 zł	4 115,35 zł
Hospitalizacja (JGP + podanie TOC)	83 527,57 zł	91 880,33 zł	75 174,81 zł

Analiza wrażliwości dotyczy tylko perspektywy NFZ oraz obliczeń dla populacji SAS

3.7.2. Koszty terapii standardowej (SoC)

3.7.2.1. KOSZTY JEDNOSTKOWE SUBSTANCJI CZYNNYCH

Spośród substancji stosowanych w schematach SoC (rozdz. 2.4), deksametazon oraz prednizon w postaci doustnej finansowane są w ramach wykazu otwartego, a pozostałe substancje – w ramach katalogu chemioterapii.

W celu określenia kosztu substancji czynnych uwzględnionych w obliczeniach przeanalizowano dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [38] oraz sprawdzono komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [39]. Koszty w oparciu o dane refundacyjne NFZ wyznaczono na podstawie raportowanych kwot refundacji i liczby zrefundowanych opakowań, na podstawie których oszacowano średnie realne ceny opakowań leków w ostatnich 12 miesiącach, dla których dostępne były dane. Analogiczne postępowanie przyjęto do określenia kosztów wyznaczonych na podstawie najnowszego opublikowanego komunikatu DGL – koszty jednostkowe określono jako średnie koszty z ostatnich 12 miesięcy (tj. za okres styczeń 2024 – grudzień 2024). Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Ponadto sprawdzono, czy tak wyznaczony koszt płatnika nie jest wyższy niż koszt określony na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ [40] (jeżeli byłyby wyższe, to cena do obliczeń zostałaby określona na poziomie z obwieszczenia). Odpłatność pacjenta (współpłacenie za leki występuje wyłącznie w przypadku dwóch substancji – deksametazonu i prednizonu) określono zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ. Szczegółowe dane i obliczenia w zakresie kosztów leków znajdują się dostosowywanym modelu na arkuszach 'Unit_costs_PL' oraz 'Costs_PL'.

Zestawienie kosztów jednostkowych wyznaczonych w oparciu o ww. źródła danych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41.
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach SoC na podst. dostępnych źródeł danych

Substancja	Droga podania	Koszt NFZ					Koszt pacjenta
		Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Zamówienia publiczne	Wartość w obliczeniach	
Bendamustyna	IV	3,32 zł	1,24 zł	1,26 zł	-	1,24 zł	0,00 zł
Cisplatyna	IV	0,73 zł	0,56 zł	0,54 zł	-	0,54 zł	0,00 zł
Cyklofosfamid	PO	0,03 zł	-	0,03 zł	-	0,03 zł	0,00 zł
Cytarabina	IV	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł	-	0,09 zł	0,00 zł
Deksametazon	PO	0,70 zł	-	0,74 zł	-	0,70 zł	0,11 zł
Doksorubicyna	IV	0,65 zł	0,68 zł	0,67 zł	-	0,65 zł	0,00 zł
Fludarabina	PO	8,24 zł	-	8,17 zł	-	8,17 zł	0,00 zł
Folinian wapnia	IV	0,17 zł	0,17 zł	0,17 zł	-	0,17 zł	0,00 zł

Substancja	Droga podania	Koszt NFZ					Koszt pacjenta
		Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Zamówienia publiczne	Wartość w obliczeniach	
Lenalidomid	PO	3,16 zł	0,38 zł	0,33 zł	-	0,33 zł	0,00 zł
Mesna	IV	0,03 zł	0,02 zł	0,02 zł	-	0,02 zł	0,00 zł
Metotreksat	IV	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł	-	0,06 zł	0,00 zł
Pegfilgrastym	SC	228,96 zł	55,14 zł	55,06 zł	-	55,06 zł	0,00 zł
Prednizon	PO	0,07 zł	-	0,08 zł	-	0,07 zł	0,04 zł
Rytuksymab	IV	5,33 zł	3,53 zł	3,57 zł	-	3,53 zł	0,00 zł
Winkrystyna	IV	35,86 zł	-	26,02 zł	-	26,02 zł	0,00 zł

3.7.2.2. KOSZTY LEKÓW STOSOWANYCH W RAMACH SOC

Łącząc dane dotyczące dawki na podanie, liczby podań na cykl oraz koszty jednostkowe wyznaczono koszty poszczególnych schematów w przeliczeniu na cykl leczenia danym schematem. Jako że długość cyklu w dostosowywanym modelu wynosi 1 miesiąc (tj. 30,4375 dni), w następnym kroku wyznaczono mnożniki i koszty na cykl leczenia przeliczono na miesięczne koszty do obliczeń w modelu zgodnie z poniższą tabelą. W związku z tym, że dawka dla większości leków uwzględnionych w schematach SoC jest uzależniona od powierzchni ciała pacjenta w scenariuszu analizy wrażliwości, w której uwzględniono efektywności i charakterystykę początkową populacji na bazie wyników populacji FAS, zmieniają się również wartości parametrów opisujących charakterystykę początkową pacjentów. Poniżej przedstawiono koszty leków wyznaczone w populacji SAS oraz FAS.

Tabela 42.
Miesięczny koszt leków SoC – analiza podstawowa (populacja SAS)

Schemat	Koszt na cykl leczenia		Długość cyklu [dni]	Mnożnik	Koszt na cykl w modelu (miesiąc)	
	NFZ	NFZ + pacjent			NFZ	NFZ + pacjent
BR	3 061,62 zł	3 061,62 zł	28	1,09	3 328,14 zł	3 328,14 zł
DHAP	1 610,70 zł	1 628,16 zł	21	1,45	2 334,55 zł	2 359,86 zł
R-CHOP	2 902,65 zł	2 939,82 zł	21	1,45	4 207,11 zł	4 260,99 zł
R-CHOP/R-DHAP: R-CHOP	2 902,65 zł	2 939,82 zł	21	1,45	4 207,11 zł	4 260,99 zł
R-CHOP/R-DHAP: R-DHAP	4 231,59 zł	4 249,05 zł	21	1,45	6 133,29 zł	6 158,60 zł
Hyper-CVAD: part A	1 062,38 zł	1 097,30 zł	21	1,45	1 539,82 zł	1 590,43 zł
Hyper-CVAD: part B	2 553,15 zł	2 553,15 zł	21	1,45	3 700,55 zł	3 700,55 zł
R-CVP	2 786,50 zł	2 794,01 zł	21	1,45	4 038,77 zł	4 049,64 zł
R-CHOP/R-HAD: R-CHOP	2 902,65 zł	2 939,82 zł	21	1,45	4 207,11 zł	4 260,99 zł
R-CHOP/R-HAD: R-HAD	3 428,27 zł	3 445,73 zł	28	1,09	3 726,72 zł	3 745,70 zł
COP	178,44 zł	193,30 zł	21	1,45	258,62 zł	280,18 zł

Schemat	Koszt na cykl leczenia		Długość cyklu [dni]	Mnożnik	Koszt na cykl w modelu (miesiąc)	
R-COP	2 799,33 zł	2 814,20 zł	21	1,45	4 057,36 zł	4 078,91 zł
lenalidomid	174,57 zł	174,57 zł	28	1,09	189,77 zł	189,77 zł
R-LEN	2 140,24 zł	2 140,24 zł	28	1,09	2 326,56 zł	2 326,56 zł
R-BAC	3 224,63 zł	3 224,63 zł	28	1,09	3 505,35 zł	3 505,35 zł
FCR	5 417,68 zł	5 417,68 zł	28	1,09	5 889,30 zł	5 889,30 zł
Bendamustyna	440,72 zł	440,72 zł	28	1,09	479,09 zł	479,09 zł

Tabela 43.
Miesięczny koszt leków SoC – analiza wrażliwości (populacja FAS)

Schemat	Koszt na cykl leczenia		Długość cyklu [dni]	Mnożnik	Koszt na cykl w modelu (miesiąc)	
	NFZ	NFZ + pacjent			NFZ	NFZ + pacjent
BR	3 056,98 zł	3 056,98 zł	28	1,09	3 323,10 zł	3 323,10 zł
DHAP	1 608,43 zł	1 625,89 zł	21	1,45	2 331,26 zł	2 356,57 zł
R-CHOP	2 898,25 zł	2 935,37 zł	21	1,45	4 200,74 zł	4 254,53 zł
R-CHOP/R-DHAP: R-CHOP	2 898,25 zł	2 935,37 zł	21	1,45	4 200,74 zł	4 254,53 zł
R-CHOP/R-DHAP: R-DHAP	4 225,35 zł	4 242,81 zł	21	1,45	6 124,25 zł	6 149,55 zł
Hyper-CVAD: part A	1 061,61 zł	1 096,53 zł	21	1,45	1 538,70 zł	1 589,31 zł
Hyper-CVAD: part B	2 549,78 zł	2 549,78 zł	21	1,45	3 695,67 zł	3 695,67 zł
R-CVP	2 782,30 zł	2 789,81 zł	21	1,45	4 032,68 zł	4 043,56 zł
R-CHOP/R-HAD: R-CHOP	2 898,25 zł	2 935,37 zł	21	1,45	4 200,74 zł	4 254,53 zł
R-CHOP/R-HAD: R-HAD	3 423,25 zł	3 440,71 zł	28	1,09	3 721,26 zł	3 740,24 zł
COP	178,16 zł	193,01 zł	21	1,45	258,23 zł	279,75 zł
R-COP	2 795,09 zł	2 809,94 zł	21	1,45	4 051,22 zł	4 072,74 zł
lenalidomid	174,57 zł	174,57 zł	28	1,09	189,77 zł	189,77 zł
R-LEN	2 137,27 zł	2 137,27 zł	28	1,09	2 323,32 zł	2 323,32 zł
R-BAC	3 219,75 zł	3 219,75 zł	28	1,09	3 500,04 zł	3 500,04 zł
FCR	5 409,47 zł	5 409,47 zł	28	1,09	5 880,39 zł	5 880,39 zł
Bendamustyna	440,06 zł	440,06 zł	28	1,09	478,36 zł	478,36 zł

Uwzględniając sposób przedstawienia udziałów dla schematów SoC w niniejszej analizie koszty leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Miesięczny koszt leków SoC - podsumowanie

Schemat	Populacja SAS		Populacja FAS	
	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
BR	3 328,14 zł	3 328,14 zł	3 323,10 zł	3 323,10 zł
DHAP	2 334,55 zł	2 359,86 zł	2 331,26 zł	2 356,57 zł
R-CHOP	4 207,11 zł	4 260,99 zł	4 200,74 zł	4 254,53 zł
R-CHOP/R-DHAP ^a	5 170,20 zł	5 209,79 zł	5 162,49 zł	5 202,04 zł
Hyper-CVAD ^b	2 620,18 zł	2 645,49 zł	2 617,18 zł	2 642,49 zł
R-CVP	4 038,77 zł	4 049,64 zł	4 032,68 zł	4 043,56 zł
R-CHOP/R-HAD ^c	3 966,91 zł	4 003,34 zł	3 961,00 zł	3 997,38 zł
COP lub R-COP ^d	2 157,99 zł	2 179,54 zł	2 154,73 zł	2 176,24 zł
Lenalidomid	189,77 zł	189,77 zł	189,77 zł	189,77 zł
R-LEN	2 326,56 zł	2 326,56 zł	2 323,32 zł	2 323,32 zł
R-BAC	3 505,35 zł	3 505,35 zł	3 500,04 zł	3 500,04 zł
FCR	5 889,30 zł	5 889,30 zł	5 880,39 zł	5 880,39 zł
Bendamustyna	479,09 zł	479,09 zł	478,36 zł	478,36 zł

a) Średni koszt / cykl schematów R-CHOP i R-DHAP;
b) Średni koszt / cykl części A i B schematu Hyper-CVAD;
c) Średni koszt / cykl schematów R-CHOP i R-HAD;
d) Średni koszt / cykl schematów COP i R-COP;

W modelu przedstawione powyżej koszty schematów stosowanych w ramach SoC naliczane są pacjentom w ramieniu komparatora przebywającym w stanie PFS z ograniczeniem maksymalnej długości leczenia zgodnie z poniższą tabelą. Wyjątek stanowi lenalidomid, którego podawanie można kontynuować do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności i dla którego nie istnieje z góry określona długość leczenia.

Tabela 45.
Maksymalna długość leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów SoC

Schemat	Długość cyklu [dni]	Max liczba cykli	Max długość leczenia [miesiące]*
BR	28	6	5,52
DHAP	21	4	2,76
R-CHOP	21	8	5,52
R-CHOP/R-DHAP	21	6	4,14
Hyper-CVAD	21	8	5,52
R-CVP	21	7	4,83
R-CHOP/R-HAD**	25	6	4,83
COP lub R-COP	21	8	5,52
Lenalidomid	28	-	-
R-LEN	28	12	11,04

Schemat	Długość cyklu [dni]	Max liczba cykli	Max długość leczenia [miesiące]*
R-BAC	28	6	5,52
FCR	28	6	5,52

* Wyznaczone przy założeniu że 1 miesiąc = 30,4375 dni, zgodnie z długością cyklu w modelu

** Średnia długość cyklu wyznaczona na podst. długość cyklu dla R-CHOP równej 21 dni oraz R-HAD wynoszącej 28

3.7.2.3. KOSZTY PODANIA

Dla kosztów podania schematów chemioterapii stosowanych w ramach SoC przyjęto następującą metodykę:

- gdy dany lek w postaci dożylniej lub podskórnej jest podawany przez kilka kolejnych dni – leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji hematologicznej;
- gdy leki w postaci dożylniej lub podskórnej podawane są jednorazowo – terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej;
- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu) za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej;
- leki w postaci doustnej nie implikują dodatkowego kosztu podania – wydawane są pacjentom w ramach hospitalizacji związanej z podaniem pozostałych substancji w schemacie; w przypadku lenalidomidu przyjęto, że koszt podania można przybliżyć zakładając, że lek w dawce zaopatrującej pełny cykl leczenia wydawany jest pacjentowi raz na cykl w ramach świadczenia *Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*.

Podsumowanie założeń dotyczących kosztów podania schematów stosowanych w ramach SoC zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Metodyka oszacowania kosztów podania schematów stosowanych w ramach SoC

Schemat	Substancja	Droga podania	Dni podania	Metodyka
BR	Bendamustyna	IV	1. i 2.	2 osobodni hospitalizacji hematologicznej
	Rytuksymab	IV	1.	
DHAP	Deksametazon	PO	1-4.	2 osobodni hospitalizacji hematologicznej, podanie deksametazonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cytarabina	IV	2.	
	Cisplatyna	IV	1.	
R-CHOP	Rytuksymab	IV	1.	Podanie leków realizowane łącznie w ramach hospitalizacji jednego dnia, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cyklofosfamid	IV	1.	
	Doksorubicyna	IV	1.	
	Winkrystyna	IV	1.	
	Prednizon	PO	1-5.	
R-CHOP/R-DHAP:	Rytuksymab	IV	1.	Podanie leków realizowane łącznie

Schemat	Substancja	Droga podania	Dni podania	Metodyka
R-CHOP	Cyklofosfamid	IV	1.	w ramach hospitalizacji jednego dnia, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Dokсорubicyna	IV	1.	
	Winkrystyna	IV	1.	
	Prednizon	PO	1-5.	
R-CHOP/R-DHAP: R-DHAP	Rytuksymab	IV	1.	2 osobodni hospitalizacji hematologicznej, podanie deksametazonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Deksametazon	PO	1-4.	
	Cytarabina	IV	2.	
	Cisplatyna	IV	1.	
Hyper-CVAD: część A	Deksametazon	PO	1-4. i 11-14.	5 osobodni hospitalizacji hematologicznej oraz dodatkowy 1 osobodzień hospitalizacji hematologicznej związany z podaniem winkrystyny w 11. dniu, podanie deksametazonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Mesna	IV	1-3.	
	Cyklofosfamid	IV	1-3.	
	Dokсорubicyna	IV	4.	
	Winkrystyna	IV	4. i 11.	
	Pegfilgrastym	SC	5.	
Hyper-CVAD: część B	Metotreksat	IV	1.	4 osobodni hospitalizacji hematologicznej
	Metotreksat	IV	1.	
	Folinian wapnia	IV	2.	
	Cytarabina	IV	2. i 3.	
	Pegfilgrastym	SC	4.	
R-CVP	Rytuksymab	IV	1.	Podanie leków realizowane łącznie w ramach hospitalizacji jednego dnia, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cyklofosfamid	IV	1.	
	Winkrystyna	IV	1.	
	Prednizon	PO	1-5.	
R-CHOP/R-HAD: R-CHOP	Rytuksymab	IV	1.	Podanie leków realizowane łącznie w ramach hospitalizacji jednego dnia, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cyklofosfamid	IV	1.	
	Dokсорubicyna	IV	1.	
	Winkrystyna	IV	1.	
	Prednizon	PO	1-5.	
R-CHOP/R-HAD: R-HAD	Rytuksymab	IV	1.	3 osobodni hospitalizacji hematologicznej, podanie deksametazonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cytarabina	IV	2. i 3.	
	Deksametazon	PO	1-4.	
R-COP	Rytuksymab	IV	1.	Podanie leków realizowane łącznie w ramach hospitalizacji jednego dnia, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Cyklofosfamid	IV	1.	
	Winkrystyna	IV	1.	
	Prednizon	PO	1-5.	
COP	Cyklofosfamid	IV	1.	Podanie leków realizowane łącznie

Schemat	Substancja	Droga podania	Dni podania	Metodyka
	Winkrystyna	IV	1.	w ramach hospitalizacji jednego dnia, podanie prednizonu nie generuje dodatkowego kosztu
	Prednizon	PO	1-5.	
Lenalidomid	Lenalidomid	PO	1-21.	Wydanie leku pacjentowi realizowane w ramach świadczenia <i>Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii</i>
R-LEN	Lenalidomid	PO	1-21.	Podanie leków realizowane łącznie w ramach hospitalizacji jednego dnia
	Rytuksymab	IV	1., 8., 15., 22. w 1. cyklu; 1. w cyklach 3., 5., 7., 9., 11.	
R-BAC	Rytuksymab	IV	1.	3 osobodni hospitalizacji hematologicznej
	Bendamustyna	IV	1. i 2.	
	Cytarabina	IV	1-3.	
FCR (wersja doustna)	Fludarabina	PO	1-5.	Podanie leków realizowane łącznie w ramach hospitalizacji jednego dnia, podanie leków doustnych nie generuje dodatkowego kosztu
	Cyklofosfamid	PO	1-5.	
	Rytuksymab	IV	1	
Bendamustyna	Bendamustyna	IV	1. i 2.	2 osobodni hospitalizacji hematologicznej

Wycenę punktu dla tych świadczeń określono na podstawie danych o kontraktach zawartych na rok 2025 z portalu Informator o umowach [28].

Tabela 47.
Wycena punktu dla świadczeń związanych z podaniem chemioterapii w roku 2025

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kwota kontraktu	Liczba jednostek rozliczeniowych	Wycena punktu
03.0000.111.02	CHEMIOTERAPIA W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	145 905 021,11 zł	82432407,4	1,77 zł
03.0000.112.02	CHEMIOTERAPIA W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	327 759 763,58 zł	185186148,9	1,77 zł
03.0000.113.02	CHEMIOTERAPIA - HOSPITALIZACJA Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	653 179 743,59 zł	369028104,9	1,77 zł

Dane z dnia 10 marca 2025 roku

Koszty jednostkowe świadczeń, w ramach których rozliczane jest podanie SoC określono na podstawie Zarządzenia nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. [37] zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 48.
Wycena świadczeń dotyczących podania chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (1-3 dzień)	686	1,77 zł	1 214,22 zł
	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (4 i kolejny dzień)	612,73	1,77 zł	1 084,53 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*	181	1,77 zł	320,37 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,26 zł

*) Stanowi poradę kontrolną pacjenta lub podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie doustnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie doustnej lub dotyczy leczenia wspomagającego do chemioterapii (1n cz. B)

Podsumowanie kosztów podania schematów stosowanych w ramach SoC w przeliczeniu na miesięczny cykl w modelu (zgodnie z metodyką przyjętą dla oszacowania kosztów leków, rozdz. 3.7.2.2) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 49.
Koszty podania wszystkich schematów SoC

Schemat	Koszt na cykl leczenia	Długość cyklu [dni]	Mnożnik	Koszt na cykl w modelu (miesiąc)
BR	2 428,44 zł	28	1,09	2 639,84 zł
DHAP	2 428,44 zł	21	1,45	3 519,79 zł
R-CHOP	690,26 zł	21	1,45	1 000,46 zł
R-CHOP/R-DHAP: R-CHOP	690,26 zł	21	1,45	1 000,46 zł
R-CHOP/R-DHAP: R-DHAP	2 428,44 zł	21	1,45	3 519,79 zł
Hyper-CVAD: part A	6 501,98 zł	21	1,45	9 424,00 zł
Hyper-CVAD: part B	4 727,19 zł	21	1,45	6 851,61 zł
R-CVP	690,26 zł	21	1,45	1 000,46 zł
R-CHOP/R-HAD: R-CHOP	690,26 zł	21	1,45	1 000,46 zł
R-CHOP/R-HAD: R-HAD	3 642,66 zł	28	1,09	3 959,77 zł
COP	690,26 zł	21	1,45	1 000,46 zł
R-COP	690,26 zł	21	1,45	1 000,46 zł
lenalidomid	0,00 zł	28	1,09	0,00 zł
R-LEN	517,69 zł	28	1,09	562,76 zł
R-BAC	3 642,66 zł	28	1,09	3 959,77 zł
FCR	690,26 zł	28	1,09	750,35 zł
Bendamustyna	2 428,44 zł	28	1,09	2 639,84 zł

Uwzględniając sposób przedstawienia udziałów dla schematów SoC w niniejszej analizie koszty podania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Koszt podania schematów SoC – dane w analizie

Schemat	Koszt NFZ na cykl w modelu (miesiąc)
BR	2 639,84 zł
DHAP	3 519,79 zł
R-CHOP	1 000,46 zł
R-CHOP/R-DHAP ^a	2 260,13 zł
Hyper-CVAD ^b	8 137,81 zł
R-CVP	1 000,46 zł
R-CHOP/R-HAD ^c	2 480,12 zł
COP lub R-COP ^d	1 000,46 zł
Lenalidomid	0,00 zł
R-LEN	562,76 zł
R-BAC	3 959,77 zł
FCR	750,35 zł
Bendamustyna	2 639,84 zł

- a) Średni koszt / cykl schematów R-CHOP i R-DHAP;
b) Średni koszt / cykl części A i B schematu Hyper-CVAD;
c) Średni koszt / cykl schematów R-CHOP i R-HAD;
d) Średni koszt / cykl schematów COP i R-COP;

3.7.2.4. PODSUMOWANIE KOSZTÓW SOC

Biorąc pod uwagę obliczone w poprzednich rozdziałach miesięczne koszty leków (Tabela 42) oraz ich podania (Tabela 50), a także uwzględniając dane maksymalnym czasie stosowania poszczególnych schematów SoC (Tabela 45) w poniższej tabeli zestawiono łączny koszt ich stosowania, poza lenalidomidem w monoterapii dla którego nie istnieje maksymalny czas terapii. Maksymalny czas terapii dla pozostałych schematów obliczono na podstawie danych z Tabela 20 (długość cyklu leczenia dla danego schematu oraz maksymalna liczba cykli leczenia) oraz przy założeniu, że 1 miesiąc = 30,44 dni. Wyniki oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 51.
Koszt całkowity poszczególnych schematów SoC przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania terapii

Schemat	Maksymalny koszt (leki i podanie) schematu – NFZ	Maksymalny koszt (leki i podanie) schematu – NFZ + pacjent
BR	32 940 zł	32 940 zł
DHAP	16 157 zł	16 226 zł
R-CHOP	28 743 zł	29 041 zł
R-CHOP/R-DHAP	30 759 zł	30 923 zł
Hyper-CVAD	59 379 zł	59 518 zł
R-CVP	24 337 zł	24 390 zł
R-CHOP/R-HAD	31 136 zł	31 312 zł
COP lub R-COP	17 433 zł	17 552 zł

Schemat	Maksymalny koszt (leki i podanie) schematu – NFZ	Maksymalny koszt (leki i podanie) schematu – NFZ + pacjent
Lenalidomid	— ^a	— ^a
R-LEN	31 895 zł	31 895 zł
R-BAC	41 204 zł	41 204 zł
FCR	36 648 zł	36 648 zł
Bendamustyna	17 215 zł	17 215 zł

a) brak możliwości wyznaczenia – brak maksymalnego czasu trwania leczenia

Jak wynika z powyższej tabeli, maksymalny koszt stosowania poszczególnych schematów SoC mieści się w zakresie od 17,2 tys. zł do 59,5 tys. zł. Z jednej strony jest to ponad 3-krotna różnica, z drugiej strony koszt komparatora jest niewielki w zestawieniu z kosztem interwencji ocenianej. Niemniej jednak, aby wykazać że uwzględnienie w ramach komparatora najdroższego i najtańszego spośród stosowanych w praktyce klinicznej schematów leczenia nie wpływa na wyniki analizy, zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości (scenariusz SoC_K), uwzględniając w ramieniu SoC 100% udziały DHAP lub 100% udziały Hyper-CVAD, które są najtańszym i najdroższym spośród schematów SoC. Ponieważ nie ma możliwości obliczenia maksymalnego kosztu stosowania lenalidomidu w monoterapii, uwzględniono także scenariusz ze 100% udziałami tego leku w ramach SoC.

3.7.3. Koszt monitorowania i leczenia stanów zdrowia

Zużycie zasobów w modelu zostało zróżnicowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta:

- przed progresją (PP),
- progresja choroby (PD).

Dodatkowo w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz CURE) uwzględniono koszty monitorowania dla stanu bez progresji oraz wyleczenie.

W ramach prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie zużycia zasobów w związku z monitorowaniem / leczeniem stanu zdrowia chorych. Danych takich nie odnaleziono także w analizach ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, opublikowanych na stronie AOTMiT [41].

W związku z tym zużycie zasobów dla stanów zdrowia w niniejszej analizie określono na podstawie analizy NICE Ibrutinib 2016 [42], zgodnie z metodyką przyjętą w globalnym modelu ekonomicznym.

Tabela 52.
Liczba procedur na miesiąc w zależności od stanu zdrowia pacjenta w modelu globalnym

Procedura	Brak progresji	Bez progresji i wyleczenie	Progresja choroby
Konsultacja hematologiczna	0,390	0,167	0,778

Procedura	Brak progresji	Bez progresji i wyleczenie	Progresja choroby
Morfologia krwi	0,390	-	0,778
Badanie RTG	0,063	-	0,063
Stężenie glukozy we krwi	0,018	-	0,000
Poziom dehydrogenazy mleczanowej	0,260	-	0,444
Poziom limfocytów	0,390	-	0,778
Biopsja szpiku kostnego	0,063	-	-
Przetoczenie płytek krwi	-	-	0,167
Hospitalizacja	0,028	-	0,167
Biopsja*	0,044	-	0,000
Przetoczenie krwi	0,066	-	0,333

* Zgodnie z NICE Ibrutinib 2016 dotyczy planowych pobytów w szpitalu

Badania morfologii krwi, stężenia glukozy oraz poziomu dehydrogenazy mleczanowej znajdują się na liście procedur podstawowych (W11) rozliczanych w ramach grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, badanie RTG na liście badań dodatkowych W2, zaś badanie poziomu limfocytów na liście badań dodatkowych W3. W związku z tym w obliczeniach założono, że wszystkie te badania oraz konsultacja hematologiczna rozliczane są łącznie w ramach świadczenia specjalistycznego 4-go typu (W14). Dla uproszczenia koszt wizyty dla pacjenta bez progresji z wyleczeniem także przyjęto na poziomie wyceny wizyty 4-go typu.

Założono, że wykonanie biopsji szpiku kostnego rozliczane będzie w ramach grupy Z115 Świadczenie zabiegowe – grupa 115. Przetoczenie krwi oraz przetoczenie płytek krwi wiązać się będzie z rozliczeniem odpowiednich świadczeń z katalogu do sumowania rozliczonych łącznie z Hospitalizacją związaną z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin z katalogu świadczeń odrębnych. W przypadku pacjentów wymagających hospitalizacji przyjęto, że odbywać się ona będzie w ramach grupy JGP S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni – tym samym założono, że biopsja wykonywana w ramach pobytów pacjenta w szpitalu rozliczana będzie w ramach tej hospitalizacji.

Podsumowanie założeń dotyczących świadczeń, w ramach których wykonywane są poszczególne procedury w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 53.
Rodzaj i liczba świadczeń na miesiąc wykonywanych w ramach monitorowania pacjenta przed progresją

Procedura	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba / miesiąc
Konsultacja hematologiczna			
Morfologia krwi	5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	0,390 ^a
Badanie RTG			

Procedura	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba / miesiąc
Stężenie glukozy we krwi			
Poziom dehydrogenazy mleczanowej			
Poziom limfocytów			
Biopsja szpiku kostnego	5.31.00.0000115	Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego	0,063
Hospitalizacja	5.51.01.0016004	S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	0,044 ^a
Biopsja			
Przetoczenie krwi	5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	0,066
	5.53.01.0001511	Przetoczenie krwi pełnej konserwowanej	

a) przyjęto najwyższą z wartości dla pojedynczych procedur

Tabela 54.
Rodzaj i liczba świadczeń na miesiąc wykonywanych w ramach monitorowania pacjenta po progresji

Procedura	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba / miesiąc
Konsultacja hematologiczna			
Morfologia krwi			
Badanie RTG			
Stężenie glukozy we krwi	5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	0,778 ^a
Poziom dehydrogenazy mleczanowej			
Poziom limfocytów			
Przetoczenie płytek krwi	5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	0,167
	5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	
Hospitalizacja	5.51.01.0016004	S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	0,167 ^a
Biopsja			
Przetoczenie krwi	5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	0,333
	5.53.01.0001511	Przetoczenie krwi pełnej konserwowanej	

a) przyjęto najwyższą z wartości dla pojedynczych procedur

Wartość punktową świadczeń wylistowanych powyżej określono na podstawie Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ, Zarządzenia Nr 6/2025/DSOZ oraz Statystyk NFZ [43–45]. Wycenę punktu dla tych świadczeń rozliczanych w ramach leczenia szpitalnego wyznaczono na podstawie informacji o kontraktach dla hospitalizacji hematologicznych (Tabela 24), natomiast wycenę punktu dla świadczeń rozliczanych w trybie ambulatoryjnym określono na podstawie analogicznych danych dla świadczenia *Świadczenia w zakresie hematologii* (kod produktu: 02.1070.001.02).

Tabela 55.
Wycena punktu dla Świadczenia w zakresie hematologii w roku 2025

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Rodzaj umowy	Kwota kontraktu	Liczba jednostek rozliczeniowych	Wycena punktu
02.1070.001.02	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE HEMATOLOGII	AOS	11 462 808 zł	6 514 378	1,76 zł
		Lecz. szpitalne	54 984 112 zł	30 363 612	1,81 zł
		Średnia			1,80 zł

Tabela 56.
Wartość punktową świadczeń wykonywanych w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt
Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych - Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ [43]				
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	1,80 zł	309,91 zł
5.31.00.0000115	Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego	338		609,01 zł
Katalog produktów odrębnych - Zarządzenie Nr 6/2025/DSOZ [44]				
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1,75 zł	471,60 zł
Katalog produktów do sumowania - Zarządzenie Nr 6/2025/DSOZ [44]				
5.53.01.0001511	Przetoczenie krwi pełnej konserwowanej	289	1,75 zł	504,79 zł
5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1051		1 835,75 zł
Katalog jednorodnych grup pacjentów - Statystyki NFZ za rok 2023 [45]				
5.51.01.0016004	S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	2279,29	1,75 zł	3 981,16 zł

Podsumowanie kosztów monitorowania i leczenia stanu zdrowia pacjenta w zależności od stanu zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Koszt monitorowania i leczenia stanów zdrowia pacjenta poza programem lekowym – dane w analizie

Stan zdrowia	Koszt / miesiąc
Przed progresją	399,04 zł
Bez progresji i wyleczenie ^a	51,65 zł
Po progresji	1 614,50 zł

a) tylko w jednym scenariuszu analizy wrażliwości

Powyższy koszt dla stanów przed progresją oraz po progresji naliczany jest dla wszystkich pacjentów, którzy nie są leczeni w programie lekowym, czyli dla pacjentów przypisanych do terapii SOC lub po podaniu BREX po upływie 12 miesięcy monitorowania w programie lekowym. Koszt dla stanu bez progresji i wyleczenie jest naliczany dla wszystkich pacjentów, którzy po upływie 60 miesięcy znajdują się w stanie zdrowia przed progresją.

Pacjenci, którzy otrzymają produkt Tecartus w ramach proponowanego programu lekowego w okresie 12 miesięcy od podania leku będą objęci monitorowaniem w ramach tego programu, w związku z tym dla tych pacjentów określono koszt monitorowania w stanach zdrowia przed progresją i po progresji bez uwzględnienia świadczenia specjalistycznego 4-go typu (W14) (badania laboratoryjne będą wykonywane w ramach monitorowania w programie lekowym). Wówczas koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta któremu podano produkt Tecartus w okresie 12 miesięcy od podania leku będzie wynosił: w stanie przed progresją 278,18 zł i w stanie po progresji 1 373,55 zł.

Tabela 58.
Koszt dodatkowego monitorowania i leczenia stanów zdrowia pacjenta w programie lekowym

Stan zdrowia	Koszt / miesiąc
Przed progresją, 1. rok, BREX	278,18 zł
Po progresji, 1. rok, BREX	1 373,55 zł

3.7.4. Koszt opieki paliatywnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt leczenia paliatywnego prowadzonego w ostatnim etapie życia. Założono, że okres ten wynosi 2 tygodnie.

Koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną oszacowano na podstawie danych przedstawionych w *Informatorze o umowach NFZ* [28] oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ [46]. Jako że koszt jednostkowy zależy jest od trybu przeprowadzanego świadczenia (oddział medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarne lub hospicjum domowe), do oceny kosztów opieki terminalnej niezbędne było również określenie częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym został oszacowany na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w roku 2025.

Tabela 59.
Dane z Informatora o umowach NFZ w zakresie domowej i stacjonarnej opieki hospicyjnej

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Sumaryczny koszt kontraktów	Sumaryczna liczba kontraktów	Wycena punktu	Odsetek kontaktów
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	496 413 497,31 zł	4 553 999,00	109,01 zł	39%
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	805 123 839,21 zł	7 261 902,00	110,87 zł	61%

Dane z dnia 14 lutego 2025 rok

Podsumowanie kosztu leczenia paliatywnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Koszt opieki paliatywnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Taryfa	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	109,01 zł	117,73 zł	14	39%	1 648,17 zł
5.15.00.0000146	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	7,19	110,87 zł	797,15 zł	14	61%	11 160,13 zł
Średnia ważona							7 494,10 zł

4. Wyniki

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy podstawowej oraz PSA w wariancie analizy z uwzględnieniem. Wyniki dla wariantu bez uwzględnienia RSS znajdują się w aneksie A.1. Wyniki podstawowe analizy znajdują się na arkuszu 'Results vs Lit MA'.

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text block]

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

Category	Item	Value	Unit
Category 1	Item 1	100	kg
Category 1	Item 2	200	kg
Category 1	Item 3	300	kg
Category 1	Item 4	400	kg
Category 1	Item 5	500	kg
Category 1	Item 6	600	kg
Category 1	Item 7	700	kg
Category 1	Item 8	800	kg
Category 1	Item 9	900	kg
Category 1	Item 10	1000	kg

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

4.3. Analiza probabilistyczna

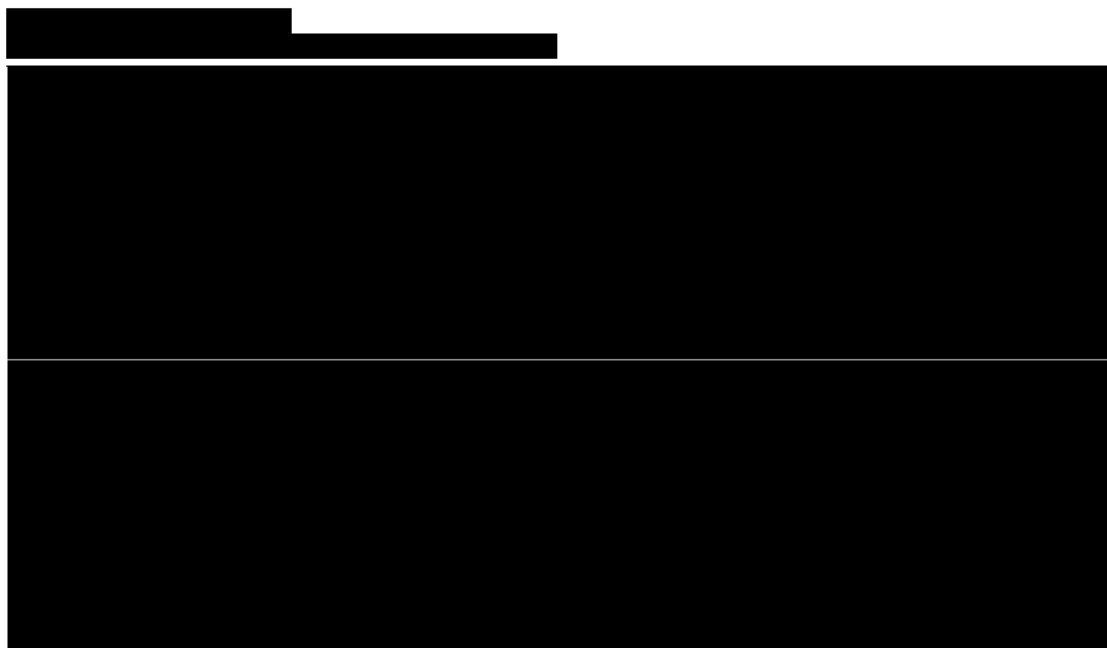
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono scenariusze uwzględnione w obliczeniach analizy wrażliwości.

Tabela 65.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (50)	18	Rozdz. 2.6
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10
OS_BREX			Rozdz. 3.2.1
PFS_BREX			
OS_PFS_BR EX			
FAS_BREX			
GBC_SoC		PFS/OS SoC z danych literaturowych z włączeniem badania dla VEN	Rozdz. 3.2.2
SCHOLAR_2 _SoC	PFS/OS SoC z danych literaturowych z wykluczeniem badania dla VEN	OS SoC z badania SCHOLAR-2, rozkład Weibulla; HR PFS vs OS SoC na bazie wszystkich badań uwzględnionych w metaanalizie	
HR_SoC		OS SoC z badania SCHOLAR-2, rozkład Weibulla; HR PFS vs OS SoC – maksymalna z rozważanych wartości	
CURE	Brak możliwości całkowitego wyleczenia pacjenta z populacji docelowej	Pacjent uznany za wyleczonego, jeżeli nie wystąpi progresja choroby w ciągu 60 miesięcy	Rozdz. 2.7
U	Użyteczności: PFS 0,780; PPS 0,680 na bazie NICE ibrutynib 2016	Użyteczności: na bazie NICE ibrutynib 2016 (różnica w użyteczności stanów zdrowia)	Rozdz. 3.5.1
SoC_U_1	Udziały schematów SoC na podstawie danych polskich (średnie udziały), wartości w Tabela 1	Udziały schematów SoC na podstawie danych polskich (udziały w 2. linii), wartości w Tabela 1	Rozdz. 2.4
SoC_U_2		Udziały schematów SoC na podstawie danych polskich (udziały w 3. linii), wartości w Tabela 1	
ADM_BREX_1	Koszt procedur związanych z podaniem BREX	+10%	Rozdz. 3.7.1.4

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
ADM_BREX_2		-10%	
Persp	Perspektywa analizy (NFZ)	NFZ + pacjent	Rozdz. 2.5
SoC_K_Hyper-CVAD		Koszt na podstawie schematu Hyper-CVAD	
SoC_K_DHA_P	Koszty SoC (z uwzględnieniem wszystkich schematów wg ich udziałów)	Koszt na podstawie schematu DHAP	Rozdz. 3.7.2.4
SoC_K_Len		Koszt na podstawie schematu lenalidomid monoterapia	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie analizy z uwzględnieniem. Wyniki dla wariantu bez uwzględnienia RSS znajdują się w aneksie A.1.

Wyniki dla scenariuszy analizy GBC_SoC oraz SCHOLAR_2_SoC należy odczytać z arkusza 'Results vs EU RWE' modelu. Pozostałe znajdują się na arkuszu 'Results vs Lit MA'.

Dla scenariusza CURE na arkuszu 'Main Board' modelu obliczeniowego należy wprowadzić wartość 60 dla 4 parametrów opisanych jako *Cure time point* oraz ustawić dwukrotnie wartość Yes dla zmiennych *Apply cure point*.

5.2. Wyniki

Tabela 66.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – efekty, koszty, ICUR, ICER

Scenariusz	BREX				SoC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszt całkowity	Koszt leku	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.														
H														
D														
OS_BREX														
PFS_BREX														
OS_PFS_BREX														
FAS_BREX														
GBC_SoC														
SCHOLAR_2_SoC														
HR_SoC														
CURE														
U														
SoC_U_1														
SoC_U_2														
ADM_BREX_1														
ADM_BREX_2														
Persp														

Scenariusz	BREX				SoC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszt całkowity	Koszt leku	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
SoC_K_Hyper-CVAD														
SoC_K_DHAP														
SoC_K_Len														

Tabela 67.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS –CUR, CER

Scenariusz	BREX		SoC		Cena progowa	
	CUR	CER	CUR	CER	na podst. CUR	na podst. CER
Podst.						
H						
D						
OS_BREX						
PFS_BREX						
OS_PFS_BREX						
FAS_BREX						
GBC_SoC						
SCHOLAR_2_SoC						
HR_SoC						
CURE						
U						
SoC_U_1						

Scenariusz	BREX		SoC		Cena progowa	
	CUR	CER	CUR	CER	na podst. CUR	na podst. CER
SoC_U_2						
ADM_BREX_1						
ADM_BREX_2						
Persp						
SoC_K_Hyper-CVAD						
SoC_K_DHAP						
SoC_K_Len						

5.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy powstałe podczas dostosowania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

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

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie A.2.1.

W wyniku przeszukania odnaleziono 3 analizy dla BREX w porównaniu z SoC oraz 1 analizę dla BREX w porównaniu R-BAC, w których przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY oraz LY dla BREX i komparatorów. W poniższej tabeli zestawiono wyniki opublikowanej analizy oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu wartości stopy dyskontowej oraz przy uwzględnieniu, że pacjenci po 60 miesiącach bez progresji są uważani za wyleczonych, gdyż takie założenie przyjmowano w każdej z odnalezionych analiz. Te dwa parametry różnicujące analizy są możliwe do uwzględnienia w analizie polskiej.

Rysunek 15.
Porównanie wyników opublikowanej analizy z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Analiza ekonomiczna	QALY		LY		QALY	LY
	BREX	SoC	BREX	SoC	BREX vs SoC	
Niniejsza analiza - stopa 3% i wyleczenie po 60 miesiącach bez progresji	■	■	■	■	■	■

6.3. Walidacja zewnętrzna

Wyniki niniejszej analizy po 12 miesiącach leczenia są bliskie wynikom odnalezionych badań rzeczywistej praktyki klinicznej: OS ██████ w analizie w zestawieniu z 61,4%-75% w odnalezionych badaniach oraz PFS ██████ w analizie w zestawieniu z 50,8%-62% w odnalezionych badaniach. Wyniki po 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii ██████ ██████. Należy podkreślić, że dla 24 miesięcy obserwacji dostępne są wyniki jednego badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

Rysunek 16.
Wyniki badań RWE

Punkt czasowy / punkt końcowy	OS		PFS	
	RWD	Analiza ekonomiczna	RWD	Analiza ekonomiczna
6 miesięcy	83,2%-86%	██████	69%-82%	██████
12 miesięcy	61,4%-75%	██████	50,8%-62%	██████
24 miesiące	52%	██████	48%	██████

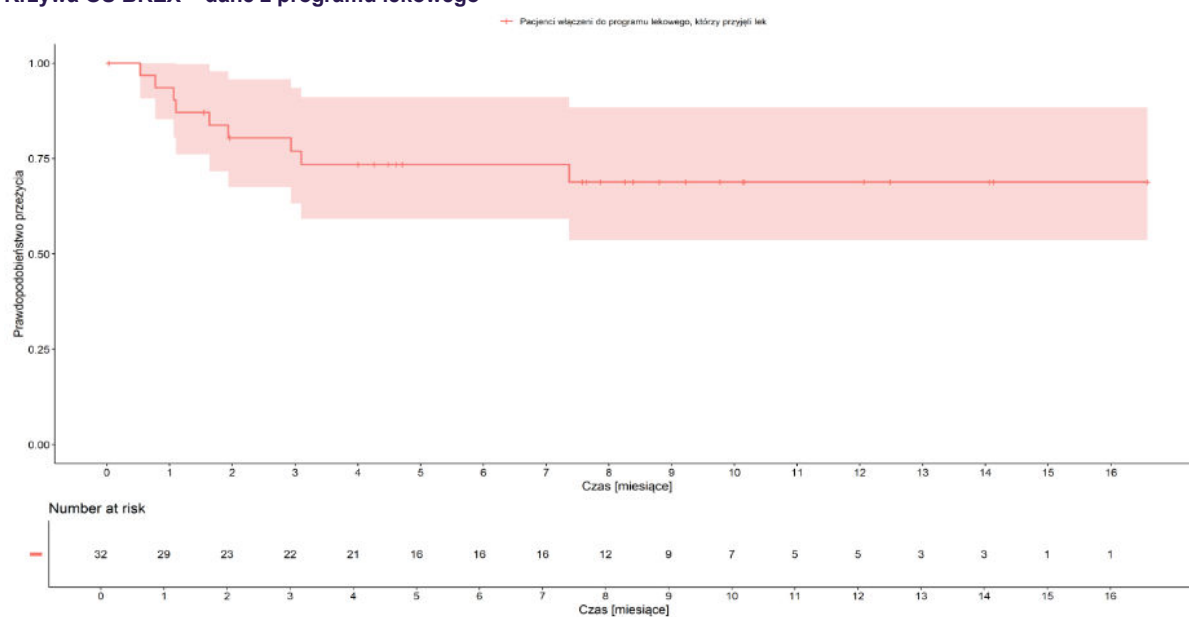
POLSKIE DANE

W dniu 3 czerwca 2025 roku na stronie BIP AOTMiT opublikowano raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności – Tecartus [47] w analizowanym wskazaniu. Wyniki raportu, w kontekście danych wykorzystanych w obliczeniach niniejszej analizy ekonomicznej wskazują że:

- charakterystyka pacjentów w badaniu ZUMA-2, które wykorzystano do określenia charakterystyki początkowej pacjentów (rozdz. 3.1) jest zbliżona do charakterystyki pacjentów którzy zostali zakwalifikowani do leczenia BREX w programie lekowym:
 - średni wiek 63,2 lata (ZUMA-2) vs 64,3 lata (TLI),
 - odsetek mężczyzn 84,0% vs 65,6%,
 - średnia masa ciała 80,0 kg vs 80,6 kg.
- w programie lekowym zgon został potwierdzony w trakcie rocznego okresu obserwacji u 9 z 31 (lub u 9 z 32, nie jest jasne na podstawie raportu) (29%) pacjentów. Szacowane roczne prawdopodobieństwo przeżycia metodą Kaplana-Meiera w 12 miesiącu wynosi 69%. Należy zaznaczyć, że dla większości pacjentów którym podano BREX okres obserwacji po podaniu leku jest dość krótki. Estymowane w modelu ekonomicznym roczne przeżycie ████████ (wartość widoczna na arkuszach 'Results' modelu obliczeniowego).
- w analizie uwzględniono występowanie CSR u 63,2% pacjentów po podaniu BREX (rozdz. 3.4). Warto zwrócić uwagę, że w programie lekowym odsetek ten jest niższy i dotyczył 48% chorych.

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali lek Tecartus. Warto zaznaczyć, że w raporcie TLI analitycy Agencji zwracają uwagę, że ciągła kwalifikacja oraz krótki czas obserwacji pacjentów w znaczący sposób wpływają na wynik analizy przeżycia i należy spodziewać się, iż przedstawione powyżej wyniki mogą znacząco różnić się od wyników otrzymanych w przypadku dłuższego okresu obserwacji. Niemniej jednak, na tym etapie zasadne jest stwierdzenie że skuteczność w zakresie OS w badaniu ZUMA-2 (i tym samym w modelu analizy) jest zbliżona do uzyskanej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Rysunek 17.
Krzywa OS BREX – dane z programu lekowego



7. Podsumowanie i wnioski

Efekty zdrowotne

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena ekonomiczna z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia BREX jest terapią droższą niż SoC, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych. Uzyskane w analizie wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności znajdują się [REDACTED]. Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone w ramach jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. W celu zmniejszenia kosztów terapii BREX Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka. [REDACTED]

[REDACTED]

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że możliwe do stosowania schematy w ramach leczenia standardowego należą do terapii o dość niskim koszcie stosowania, ale przy jednocześnie niezadowalającej skuteczności terapeutycznej. Terapia BREX wykazuje wysoką skuteczność. W analizie ekonomicznej widoczne jest to po szczegółowej analizie wyników w zakresie efektów zdrowotnych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wysoki efekt terapeutyczny BREX odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z populacji docelowej.

8. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Modelowanie efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o wyniki badania jednoramiennego w ramieniu BREX i badania jednoramiennego lub metaanalizy wyników badań opisujących wyniki dla pacjentów z populacji docelowej stosujących SoC. W szczególności podejście to oznacza przeprowadzenie naiwnego porównania danych (bez dostosowania) oraz niezależnego modelowania efektów w ramieniu interwencji badanej i komparatora. Podstępowanie takie wpływa na niepewność uzyskiwanych wyników.
- Ekstrapolację danych z badania ZUMA-2 i SCHOLAR-2 przeprowadzono przy zastosowaniu standardowych modeli parametrycznych. Każda ekstrapolacja danych związana jest z niepewnością.
- Charakterystykę początkową pacjentów determinującą głównie koszty leków w ramieniu SoC określono w oparciu o dane z badania ZUMA-2. Wartości przyjęte w analizie mogą nie odzwierciedlać charakterystyki polskich pacjentów.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania ibrutynibu u pacjentów z MCL. Pacjenci z populacji docelowej to pacjenci po niepowodzeniu terapii ibrutynibem, stąd uwzględnione użyteczności mogą nie odzwierciedlać wartości analizowanej populacji docelowej.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu breksucabtagen autoleucl (Tecartus®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MCL u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym iBTK. Komparatorem w analizie jest leczenie standardowe, na które składają się głównie schematy chemioterapii, immunochemioterapii i leków immunomodulujących.

Efektywność analizowanych interwencji określono w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe odnalezione w drodze przeglądu systematycznego w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej. Odnalezione badania nie pozwalały na przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności BREX względem leczenia standardowego, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie. Niezależnie od wyboru źródła danych dotyczących efektywności postępowania standardowego przeprowadzona analiza wskazuje na zdecydowanie wyższą efektywność BREX, co potwierdzają też wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej – oszacowana różnica w QALY wynosi [REDACTED] dla porównania z SoC określonego na podstawie metaanalizy danych z badań lub [REDACTED] dla porównania z SoC określonego na podstawie SCHOLAR-2.

Wyniki zdrowotne wygenerowane w ramach analizy bazują na ekstrapolacji danych z badań poza okres obserwacji pacjentów w badaniu. Należy jednak podkreślić, że okres obserwacji w badaniu ZUMA-2 jest relatywnie długi – okres obserwacji w badaniu ZUMA-2, dla którego dostępne są dane, wynosi 60 miesięcy. W populacji SAS przeżycie wolne od progresji po tym czasie wynosi ok. [REDACTED] zaś przeżycie całkowite ok. [REDACTED], więc ewentualny błąd wynikający z ekstrapolacji danych nie powinien być istotny.

Zastosowanie terapii BREX zamiast SoC wiąże się z dodatkowymi kosztami, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość [REDACTED]. W tym miejscu warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, który przygotowany jest dla każdego pacjenta indywidualnie, co przyczynia się do [REDACTED] kosztu jego wytworzenia, który jest główną determinantą wyników analizy. Standardowa terapia finansowana jest w ramach katalogu chemioterapii można stwierdzić, że koszty związane z postępowaniem standardowym są zdecydowanie mniejsze od kosztów analizowanej technologii. W konsekwencji dokładne określenie udziałów aktualnie stosowanych terapii standardowych jest drugorzędne, gdyż ewentualne różnice w udziałach terapii standardowych nie wpłyną na niepewność co do wniosków płynących z analizy. W tym kontekście dalsze finansowanie produktu Tecartus wydaje się zasadne.

10. Bibliografia

1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego (2025). Breksucabtagen autoleucl (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. HTA Consulting.
2. [REDACTED] Analiza kliniczna (2025). Breksucabtagen autoleucl (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. HTA Consulting.
3. (2016) Wytyczne Oceny Technologii Medycznych. AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> (9.3.2025).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFE E00BECF68732CE608634> (9.3.2025).
6. Technical Report: Cost-effectiveness Model of KTE-X19 in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma.
7. [REDACTED]
8. [REDACTED]
9. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet (2023). Breksucabtagen autoleucl (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. HTA Consulting.
10. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet (2025). Breksucabtagen autoleucl (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. HTA Consulting.
11. Główny Urząd Statystyczny. Tablice Trwania Życia 2024. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>.
12. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html>.
13. [REDACTED]
14. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
15. Zlecenie 81/2022. Ibrutinib w leczeniu MCL. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/081/AW/81_AW_OT.4231.42.2022_Imbruvica_AE.pdf.
16. (2022) Utility analyses for ZUMA-2.
17. Marchetti M, Visco C. (2023) Cost-Effectiveness of brexucabtagene autoleucl for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 64(8):1442–1450.
18. Ball G, Lemieux C, Cameron D, Seftel MD. (2022) Cost-Effectiveness of Brexucabtagene Autoleucl versus Best Supportive Care for the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma following Treatment with a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Canada. *Curr Oncol* 29(3):2021–2045.
19. Petersohn S, Salles G, Wang M, Wu J, Wade SW, Simons CL, Bennison C, Siddiqi R, Peng W, Kloos I, Castaigne G, Hess G. (2022) Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ* 25(1):730–740.

20. Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinte GA, Inocencio T, Wade SW, Bennison C, Shah B. (2021) Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. *J Med Econ* 24(1):421–431.
21. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health* 13(5):509–518.
22. (2024) Rocznik Demograficzny 2024. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2024,3,18.html>.
23. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem komórek płaszczka. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/053/AW/053_AW_3_OT.4332.1.2018_Bortezomib_Zentiva_MCL_2018.05.10.pdf (14.6.2022).
24. Charakterystyka produktu leczniczego - Revlimid (lenalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf (14.6.2022).
25. Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniach: uprzednio nieleczonego chłoniaka grudek w stopniu 1-3a, uprzednio leczone chłoniaki strefy brzeżnej, nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów Lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem we wskazaniu: nawrotowa lub oporna na leczenie postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznego krwiotwórczych komórek macierzystych Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/2023%2002%2009%20OT%20off-label%20lenalidomidum_BIP_REOPTR.pdf.
26. Charakterystyka produktu leczniczego - Tecartus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (8.3.2025).
27. Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20.03.2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43511/Zarzadzenie-9_2025_DGL.
28. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>.
29. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20051691411> (12.3.2025).
30. (2021) Aksykabtagen cyloleucl (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanego z dużych komórek B. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AW/333_AW_OT.4331.53.2020%20Yescarta%20CUA.pdf.
31. (2024) Aksykabtagen cyloleucl (Yescarta®) stosowany w drugiej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/035/AW/35_AWA_OT.423.1.15.2024_Yescarta%20nonA SCT_AE.pdf.
32. Świadczenie gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.541.14.2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016_przetoczenie_limfocyty_raport.pdf (10.6.2022).
33. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten M-J, Milpied N, i in. (2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382(14):1331–1342.
34. Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej. Postępowanie Nr ZP/3/ZCO/2025: Dostawa produktów leczniczych do realizacji programów lekowych i chemioterapii - onkologia. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/1057573>.
35. Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu. Postępowanie Nr Z305/3159: Dostawa leków onkologicznych. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,180801,5f2a796716bc231a25d8afc19f62db35.html.
36. Zamojski Szpital Niepubliczny. Postępowanie Nr 5/PN/2024: Dostawa produktów farmaceutycznych.
37. Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26.01.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL.
38. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.3.2025).
39. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8735.html> (13.3.2025).

40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>.
41. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (13.9.2022).
42. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [ID753]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers> (15.6.2022).
43. Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ.
44. Zarządzenie nr 6/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20.01.2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43463/Zarzadzenie-6_2025_DSOZ.
45. Statystyki NFZ - Statystyka Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (13.6.2022).
46. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
47. Tecartus (breksucabtagen autoleucl) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. AOTMiT Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2005%2030%20OT%20425%202%202025%20Tecartus%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf>.
48. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (9.3.2025).
49. Cochrane Reviews | Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (9.3.2025).
50. Centre for Reviews and Dissemination, University of York. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (9.3.2025).
51. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (9.3.2025).
52. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (14.2.2022).
53. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Public Summary Documents by Product. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (9.3.2025).
54. Khatiwada A. Cost-Effectiveness of the Brexu-Cel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma and B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review. *ISPOR | International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.
55. Thavorn K, Thompson ER, Kumar S, Heiskanen A, Agarwal A, Atkins H, Shorr R, Hawrysh T, Chan KK-W, Presseau J, Ollendorf DA, Graham ID, Grimshaw JM, Lalu MM, Nochaiwong S, i in. (2024) Economic Evaluations of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Hematologic and Solid Malignancies: A Systematic Review. *Value in Health* 27(8):1149–1173.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Udziały schematów w ramach SoC – dane przyjęte w analizie	18
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	24
Tabela 3.	Współczynniki zgodności dopasowania – OS, PFS – BREX, populacja SAS	26
Tabela 4.	Efektywność BREX – scenariusze analizy	27
Tabela 5.	Efektywność BREX – scenariusze analizy – podsumowanie	29
Tabela 6.	Zestaw danych uwzględniony w metaanalizie	30
Tabela 7.	Współczynniki zgodności dopasowania do danych surowych – OS – SoC metaanaliza - AIC	30
Tabela 8.	Współczynniki zgodności dopasowania do danych surowych, – PFS – SoC metaanaliza - AIC	32
Tabela 9.	Współczynniki zgodności dopasowania – OS – SoC, SCHOLAR-2	33
Tabela 10.	HR PFS vs OS SoC, analiza SCHOLAR-2.....	34
Tabela 11.	Efektywność SoC – scenariusze analizy	35
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2023)	37
Tabela 13.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia	39
Tabela 14.	Wartości użyteczności uwzględnione w modelu globalnym na podstawie literatury	40
Tabela 15.	Wartości użyteczności oszacowane na podstawie badania ZUMA-2	41
Tabela 16.	Wartości użyteczności oszacowane na podstawie badania ZUMA-2	41
Tabela 17.	Użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie	41
Tabela 18.	Spadek użyteczności związany z wiekiem – dane w modelu	42
Tabela 19.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – wartości przyjęte w modelu.....	44
Tabela 20.	Dawkowanie substancji czynnych w schematach stosowanych w ramach SoC	45
Tabela 21.	Cena produktu Tecartus	48
Tabela 22.	Koszt leku BREX w obliczeniach analizy - podsumowanie.....	49
Tabela 23.	Koszt kwalifikacji do leczenia BREX w proponowanym programie lekowym.....	49
Tabela 24.	Wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w roku 2025	50
Tabela 25.	Koszt pobrania limfocytów T.....	50
Tabela 26.	Koszt terapii pomostowej na podstawie wyceny kosztu SoC (leki, podanie).....	51
Tabela 27.	Koszt terapii pomostowej - podsumowanie	52
Tabela 28.	Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach terapii kondycjonującej.....	52
Tabela 29.	Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach terapii kondycjonującej	53
Tabela 30.	Koszt hospitalizacji związanej z podaniem terapii kondycjonującej.....	53
Tabela 31.	Koszt terapii kondycjonującej	53
Tabela 32.	Występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu ZUMA-2 względem stopnia ciężkości (n=68).....	54
Tabela 33.	Koszt hospitalizacji związanej z infuzją produktu Tecartus, monitorowaniem oraz leczeniem AE	54
Tabela 34.	Występowanie zespołu uwalniania cytokin w badaniu ZUMA-2 względem stopnia ciężkości (n=68).....	55
Tabela 35.	Koszt jednostkowy tocilizumabu	55
Tabela 36.	Koszt tocilizumabu stosowanego w leczeniu CRS	56
Tabela 37.	Koszt hospitalizacji związanej z podaniem BREX	56
Tabela 38.	Koszt monitorowania skuteczności leczenia w programie lekowym	57
Tabela 39.	Koszty związane z podaniem BREX - podsumowanie	58
Tabela 40.	Koszty związane z podaniem BREX – analiza wrażliwości	58

Tabela 41.	Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach SoC na podst. dostępnych źródeł danych.....	59
Tabela 42.	Miesięczny koszt leków SoC – analiza podstawowa (populacja SAS)	60
Tabela 43.	Miesięczny koszt leków SoC – analiza wrażliwości (populacja FAS)	61
Tabela 44.	Miesięczny koszt leków SoC - podsumowanie	62
Tabela 45.	Maksymalna długość leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów SoC	62
Tabela 46.	Metodyka oszacowania kosztów podania schematów stosowanych w ramach SoC	63
Tabela 47.	Wycena punktu dla świadczeń związanych z podaniem chemioterapii w roku 2025.....	65
Tabela 48.	Wycena świadczeń dotyczących podania chemioterapii	66
Tabela 49.	Koszty podania wszystkich schematów SoC.....	66
Tabela 50.	Koszt podania schematów SoC – dane w analizie	67
Tabela 51.	Koszt całkowity poszczególnych schematów SoC przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania terapii	67
Tabela 52.	Liczba procedur na miesiąc w zależności od stanu zdrowia pacjenta w modelu globalnym	68
Tabela 53.	Rodzaj i liczba świadczeń na miesiąc wykonywanych w ramach monitorowania pacjenta przed progresją	69
Tabela 54.	Rodzaj i liczba świadczeń na miesiąc wykonywanych w ramach monitorowania pacjenta po progresji	70
Tabela 55.	Wycena punktu dla Świadczenia w zakresie hematologii w roku 2025	71
Tabela 56.	Wartość punktową świadczeń wykonywanych w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta	71
Tabela 57.	Koszt monitorowania i leczenia stanów zdrowia pacjenta poza programem lekowym – dane w analizie	71
Tabela 58.	Koszt dodatkowego monitorowania i leczenia stanów zdrowia pacjenta w programie lekowym	72
Tabela 59.	Dane z <i>Informatora o umowach NFZ</i> w zakresie domowej i stacjonarnej opieki hospicyjnej	72
Tabela 60.	Koszt opieki paliatywnej	73
Tabela 61.	Wyniki oceny klinicznej BREX vs SoC	74
Tabela 62.	Wyniki analizy kosztów z uwzględnieniem RSS	75
Tabela 63.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z uwzględnieniem RSS	75
Tabela 64.	Ceny progowe z uwzględnieniem RSS	76
Tabela 65.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	78
Tabela 66.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – efekty, koszty, ICUR, ICER.....	80
Tabela 67.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS –CUR, CER.....	81
Tabela 66.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	98
Tabela 67.	Wyniki analizy kosztów - brak RSS	101
Tabela 68.	Współczynniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - brak RSS	101
Tabela 69.	Ceny progowe – brak RSS	102
Tabela 70.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS – koszty, efekty, ICUR, ICER.....	104
Tabela 70.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS –CUR, CER.....	105
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline.....	107
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	108
Tabela 73.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych oraz stronach internetowych agencji HTA.....	108
Tabela 74.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z MCL w bazie Medline.....	109
Tabela 75.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakami w bazie Medline.....	110
Tabela 76.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	112

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia.....	16
Rysunek 2. Schemat rozkładu pacjentów na stany zdrowia w czasie	16
Rysunek 3. Krzywa OS BREX – dane surowe oraz rozważane krzywe parametryczne, populacja SAS	26
Rysunek 4. Krzywa PFS BREX – dane surowe oraz rozważane krzywe parametryczne, populacja SAS	26
Rysunek 5. Krzywa OS BREX – dane surowe oraz rozważane krzywe parametryczne, populacja FAS	28
Rysunek 6. Krzywa PFS BREX – dane surowe oraz rozważane krzywe parametryczne, populacja FAS	28
Rysunek 7. OS SoC metaanaliza, rozkład lognormalny, dane OS Mixed and R-BAC modelu globalnego – analiza podstawowa	31
Rysunek 8. OS SoC metaanaliza, rozkład lognormalny, dane base case modelu globalnego.....	31
Rysunek 9. PFS SoC metaanaliza, rozkład lognormalny, analiza podstawowa	32
Rysunek 10. PFS SoC metaanaliza, rozkład lognormalny, analiza wrażliwości.....	33
Rysunek 11. Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS	36
Rysunek 12. Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS	36
Rysunek 13. Płaszczyzna opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS.....	76
Rysunek 14. Krzywe opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS.....	77
Rysunek 15. Porównanie wyników opublikowanej analizy z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie	84
Rysunek 16. Wyniki badań RWE	86
Rysunek 17. Krzywa OS BREX – dane z programu lekowego	87
Rysunek 18. Płaszczyzna opłacalności dla QALY bez uwzględnienia RSS.....	103
Rysunek 19. Krzywe opłacalności dla QALY bez uwzględnienia RSS.....	103
Rysunek 20. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	109
Rysunek 21. Schemat procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia	111

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 68.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4.1 oraz 4.2
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.3 oraz
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1 oraz A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4 oraz 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 oraz 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.1
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 4.2
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. A.2.2 oraz 3.5
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdz. 5.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 5.2 i A.1.3
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.		.Rozdz. A.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

A.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.1.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 72.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS – koszty, efekty, ICUR, ICER

Scenariusz	BREX				SoC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszt całkowity	Koszt leku	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.														
H														
D														
OS_BREX														
PFS_BREX														
OS_PFS_BREX														
FAS_BREX														
GBC_SoC														
SCHOLAR_2_SoC														
HR_SoC														
CURE														
U														
SoC_U_1														
SoC_U_2														
ADM_BREX_1														
ADM_BREX_2														
PERSP														

Scenariusz	BREX				SoC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszt całkowity	Koszt leku	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	Koszt całkowity	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
SoC_K_Hyper-CVAD														
SoC_K_DHAP														
SoC_K_Len														

Tabela 73.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS –CUR, CER

Scenariusz	BREX		SoC		Cena progowa	
	CUR	CER	CUR	CER	na podst. CUR	na podst. CER
Podst.						
H						
D						
OS_BREX						
PFS_BREX						
OS_PFS_BREX						
FAS_BREX						
GBC_SoC						
SCHOLAR_2_SoC						
HR_SoC						
CURE						
U						
SoC_U_1						

Scenariusz	BREX		SoC		Cena progowa	
	CUR	CER	CUR	CER	na podst. CUR	na podst. CER
SoC_U_2						
ADM_BREX_1						
ADM_BREX_2						
Persp						
SoC_K_Hyper-CVAD						
SoC_K_DHAP						
SoC_K_Len						

A.1.3.1 PODSUMOWANIE

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy Medline (przez PubMed) [48] oraz bazy Cochrane [49]. Odnalezione doniesienia naukowe zostały poddane dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów. W kolejnym etapie weryfikowano publikacje na podstawie pełnych tekstów.

Pierwotne przeszukanie przeprowadzono w dniu 10 lutego 2025 roku. W dniu 16.06.2025 r. dokonano aktualizacji przeszukania w odpowiedzi na przekazane przez AOTMiT uwagi do analizy (minimalne wymagania). Wykorzystane strategie wyszukiwania wraz z liczbą odnalezionych rekordów przedstawiono w Tabeli 74 i Tabeli 75 kolejno dla bazy Medline oraz Cochrane.

Tabela 74.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	14
#2	brexucabtagene autoleucl or tecartus	145
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	2 073 553
Data ostatniego przeszukania: 16.06.2025		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline odnaleziono 14 pozycji. Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 7 publikacji.

Tabela 75.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	(#3 AND (#1 OR #2))	0
#3	brexucabtagene autoleucl or tecartus	8
#2	model	133 379
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	84 907
Data ostatniego przeszukania: 16.06.2025		

W wyniku przeszukania nie odnaleziono żadnej pozycji w bazie Cochrane.

Ponadto przeprowadzono doszukiwanie analiz ekonomicznych w następujących bazach / stronach agencji HTA:

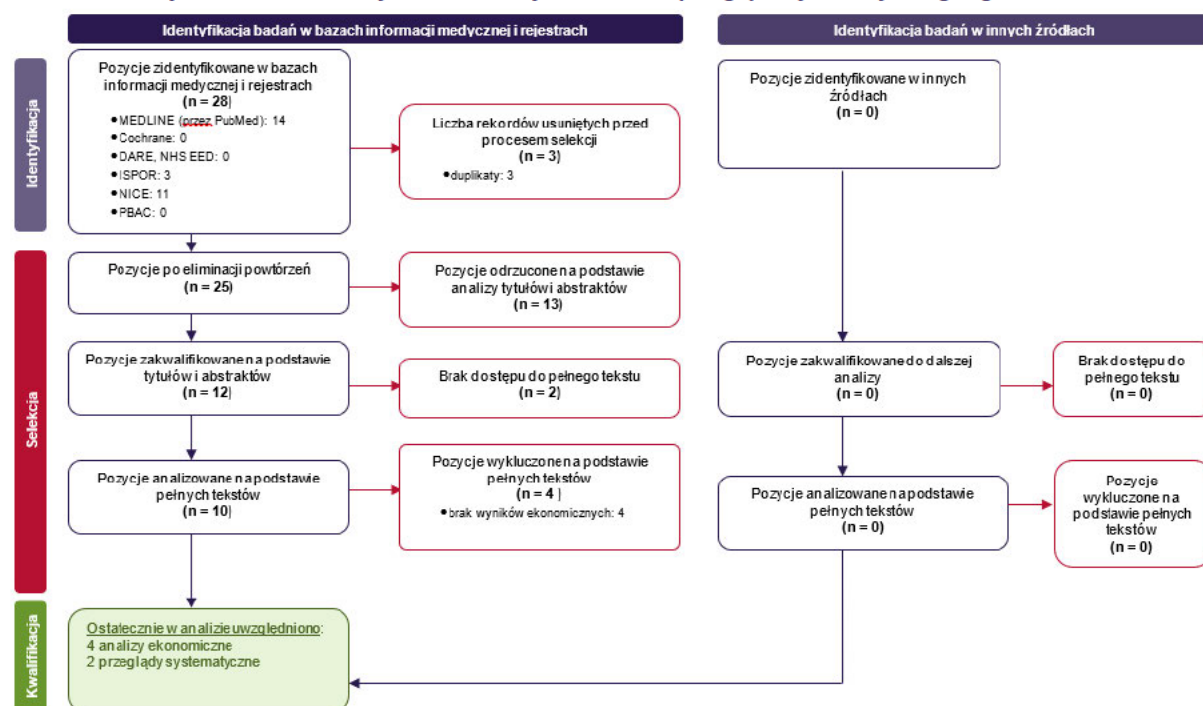
- DARE, NHS EED oraz HTA (wyszukiwanie przez stronę CRD, Centre for Reviews and Dissemination [50]),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [51],
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [52],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [53].

Tabela 76.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych oraz stronach internetowych agencji HTA

Baza danych / agencja HTA	Zapytanie / słowo klucz [zastosowane filtry]	Wynik
DARE, NHS EED	brexucabtagene autoleucl or tecartus	0
ISPOR	brexucabtagene autoleucl [Economic Evaluation]	3
	tecartus [Economic Evaluation]	0
NICE	brexucabtagene autoleucl	8
	tecartus	3
PBAC	brexucabtagene autoleucl	0
	tecartus	0
Data ostatniego przeszukania: 16.06.2025		

Dokładny sposób przeprowadzenia selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 20.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



W dwóch odnalezionych i zakwalifikowanych przeglądach systematycznych (Khativada 2024 [54], Thavorn 2024 [55]) uwzględniono analizy ekonomiczne dla BREX w różnych wskazaniach. W przypadku nawrotowego / opornego MCL w tych przeglądach nie zidentyfikowano więcej pierwotnych analiz ekonomicznych niż odnalezione w ramach przeszukania na potrzeby niniejszej analizy.

A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z MCL przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 4 lutego 2025 roku. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z MCL w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	115
#2	(Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB)	154 751
#1	(mantle cell AND lymphoma) OR MCL	19 110
Data przeszukania: 04.02.2025		

W wyniku systematycznego przeszukania bazy Medline odnaleziono 115 publikacji. Po ich wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów wykluczono 112 publikacji, a 3 pozycje włączono do analizy pełnych tekstów. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 3 publikacje. W związku z brakiem zidentyfikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z MCL przeprowadzono przeszukanie w szerszej populacji (dla pacjentów z chłoniakami). W poniższej tabeli przedstawiono zastosowaną strategię wyszukiwania.

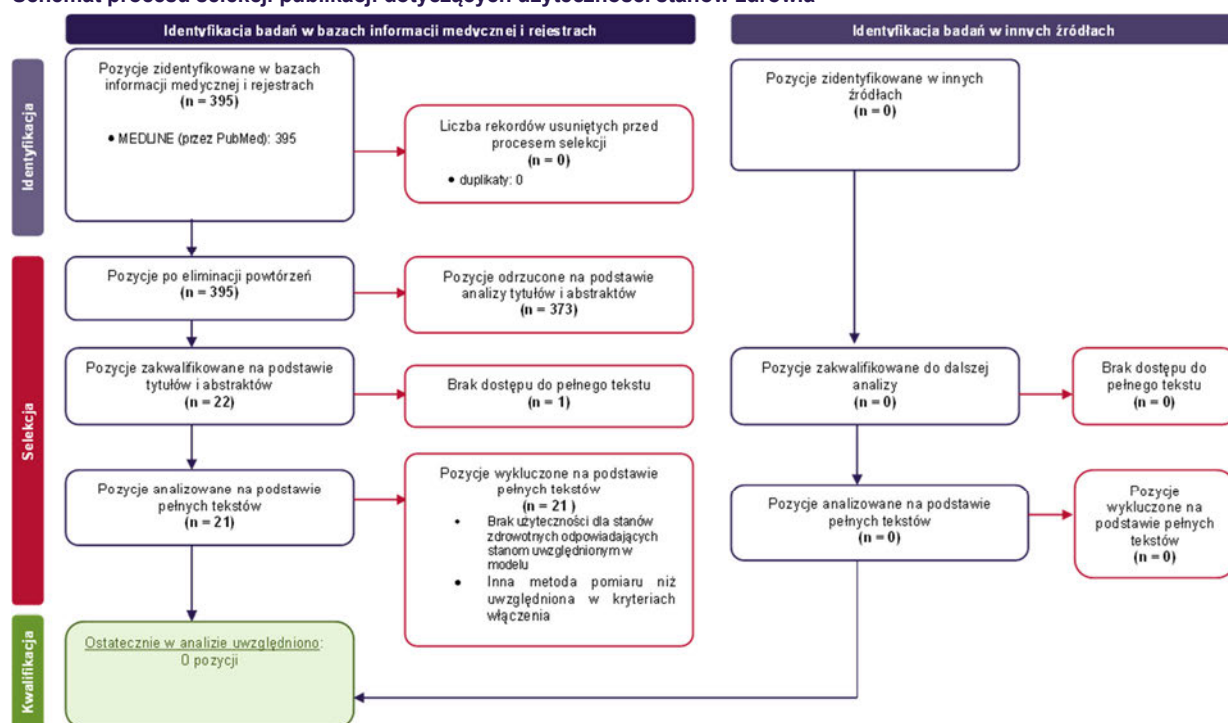
Tabela 78.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakami w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	395
#2	(Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well-being" OR QWB)	154 759
#1	((((non-hodgkins OR (mantle cell) OR follicular OR indolent) AND lymphoma) OR NHL OR MCL)) OR ((chronic AND (lymphocytic OR lymphoblastic OR lymphoid) AND (leukaemia OR leukemia)) OR CLL)	105 279
Data przeszukania: 04.02.2025		

W wyniku przeszukania bazy Medline odnaleziono 395 publikacji. Po ich wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów wykluczono 368 publikacji, a 22 pozycje włączono do analizy pełnych tekstów. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 21 publikacji włączonych do analizy pełnotekstowej (dla 1 publikacji brak pełnego tekstu).

Na poniższym rysunku przedstawiono sposób selekcji odnalezionych publikacji dotyczących użyteczności.

Rysunek 21.
Schemat procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 79.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Marchetti 2023 [17]	Populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL	BREX vs R-BAC ¹	PS-MCM, CUA	Dożywotni, 1 miesiąc	Włochy, perspektywa systemu opieki zdrowotnej	LY BREX: 8,85; R-BAC: 1,56 QALY BREX: 6,40; R-BAC: 1,20 ICER: 46 264 € / LY ICUR: 64 798 € / QALY	3% dla kosztów i efektów
Ball 2022 [18]	Populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL	BREX vs SoC ²	PS-MCM, CUA	Dożywotni, 1 miesiąc	Kanada, perspektywa systemu opieki zdrowotnej	LY BREX: 11,26; SoC: 1,70 QALY BREX: 8,34; SoC: 1,31 ICUR: 88 503 CAD / QALY	1,5% dla kosztów i efektów
Petersohn 2022 [19]	Populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL	BREX vs SoC ³	PS-MCM, CUA	Dożywotni, 1 miesiąc	Wielka Brytania, perspektywa systemu opieki zdrowotnej	LY BREX: 8,27; SoC: 1,98 QALY BREX: 5,99; SoC: 1,48 ICER: 67 713 £ / LY ICUR: 48 645 £ / QALY	3,5% dla kosztów i efektów
Simons 2021 [20]	Populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL	BREX vs SoC ⁴	PS-MCM, CUA	Dożywotni, 1 miesiąc	USA, płatnika	LY BREX: 8,99; SoC: 4,47 QALY BREX: 7,39; SoC: 3,65 ICER: 26 479 \$ / LY ICUR: 31 985 \$ / QALY	3% dla kosztów i efektów

PS-MCM – model przeżycia podzielonego z uwzględnieniem możliwości wyleczenia; ang. *partitioned survival mixture cure model*

1) Rytuksymab, bendamustyna, cytarabina;

2) SoC = chemioterapia, tj. bendamustyna + rytuksymab, rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon (R-CHOP) i R-DHAP, lenalidomid (+/- rytuksymab), bortezomibem (+/- rytuksymab) i przeszczepem allogenicznym;

3) SoC = chemioterapia cytotoksyczna (bendamustyna, cytarabina i chlorowodorek doksorubicyny), inhibitory proteasomu (bortezomib), leki immunomodulujące (lenalidomid, rytuksymab) i inhibitory białka Bcl-2 (wenetoklaks);

4) SoC = chemioterapia cytotoksyczna (bendamustyna), inhibitory proteasomu (bortezomib), leki immunomodulujące (lenalidomid), inhibitory białka Bcl-2 (wenetoklaks) i inhibitory BTK (akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib)