



CERTARA 

INAR

Jaypirca (pirtobrutynib) - Chłoniaka z komórek płaszczka (ang. Mantle cell lymphoma, MCL) – analiza ekonomiczna

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038

Analiza wykonana na zlecenie:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Kraków, październik 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	Eli Lilly Polska Sp. z o.o.	ul. Żwirki i Wigury 18a 02-092 Warszawa
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax. +48 12 263 60 38
Data ukończenia analizy		

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
	- Opracowanie i korekta dokumentu - Wyszukiwanie i analiza danych - Adaptacja modelu do warunków polskich - Kontrola poprawności danych i obliczeń - Przeprowadzenie obliczeń - Przegląd użyteczności w populacji ogólnej Polski - Współtworzenie koncepcji merytorycznej
	- Przegląd analiz ekonomicznych - Przegląd użyteczności w populacji ogólnej Polski
	Przegląd analiz ekonomicznych

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wstęp do opracowania	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. [Redacted]	9
1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	10
2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej	13
2.1. Strategia analityczna	13
2.2. Struktura modelu ekonomicznego	14
3. Parametry modelu ekonomicznego	17
3.1. Charakterystyka pacjentów w modelu	17
3.2. Skuteczność leczenia	17
3.2.1. Przeżycie całkowite (OS)	18
3.2.2. Przeżycie bez progresji (PFS)	20
3.2.3. Czas do przerwania leczenia (TTD)	21
3.3. Bezpieczeństwo leczenia	23
3.4. Śmiertelność	23
3.5. [Redacted]	24
3.5.1. [Redacted]	24
3.5.2. Koszty terapii standardowej (SoC)	24
3.5.3. Koszty podania leków	27
3.5.4. Koszty diagnostyki i monitorowania	27
3.5.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	28
3.5.6. Koszty opieki terminalnej	29
3.6. Użyteczności	29
3.6.1. Użyteczności w populacji ogólnej	29
3.6.2. Użyteczności związane ze stanami zdrowia	30
3.6.3. Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	31
3.7. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego	33
4. Wyniki analizy ekonomicznej	34
4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji	34

4.2.	Wyniki analizy użyteczności kosztów	34
4.2.1.	Analiza podstawowa	34
4.2.2.	Deterministyczna analiza wrażliwości	35
4.2.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	40
5.	Dyskusja i ograniczenia	42
6.	Podsumowanie wyników i wnioski końcowe	44
7.	Piśmiennictwo	45
8.	Spis tabel, rysunków i wykresów	48
9.	Załączniki	50
9.1.	Przegląd analiz ekonomicznych	50
9.1.1.	Strategia wyszukiwania	50
9.1.2.	Wyniki przeglądu	51
9.2.	Przegląd systematyczny użyteczności w populacji ogólnej Polski	52
9.2.1.	Metodyka przeglądu użyteczności w populacji ogólnej Polski	52
9.2.2.	Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski	52
9.2.3.	Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski	53
9.2.4.	Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski	54
		55
9.4.	Walidacja modelu ekonomicznego	56
9.4.1.	Walidacja wewnętrzna	56
9.4.2.	Walidacja zewnętrzna	56
9.4.3.	Walidacja konwergencji	56

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AlloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AutoHSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
BTk	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
BTki	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona
CAR-T	Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EQ-5D-5L	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w 5 wymiarach (ang. <i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY(s)	Lata życia (ang. <i>Life Year(s)</i>)
m	Metr
m²	Metr kwadratowy
mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator(y), wynik(i)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)

QALY(s)	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year(s)</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>Standard of Care</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B12 FM [48] terapii produktem Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) uprzednio leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy *Eli Lilly Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną poprzedzono oceną problemu decyzyjnego [51] i efektywności klinicznej [36]. Docelową populację stanowią pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) uprzednio leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej Bruton .

Obliczenia przeprowadzono w modelu podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival models*), symulującym przebieg życia w oparciu o przeżycie bez progresji oraz przeżycie całkowite, czyli kluczowe miary efektywności leczenia. Uwzględniono polskie tablice trwania życia, aby skorygować przeżycie całkowite, dostosowując model do warunków polskich. Model obejmował dożywotni horyzont czasowy.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Wykorzystano dostarczony przez wnioskodawcę model globalny. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodziły z badania BRUIN oraz rejestru ConcertAI Oncology. Uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (w tym koszty refundacji leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, oraz koszty opieki terminalnej poprzedzającej zgon) oraz założenia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przyjęte założenia modelowania wynikają z charakterystyki wnioskowanego wskazania i są zgodne z wymogami procesu refundacyjnego. W odniesieniu do parametrów o największym poziomie niepewności lub alternatywnych wariantów założeń przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną i probabilistyczną).

Wyniki analizy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	████████	████████	████████
Efekty zdrowotne [QALY]	████	████	████
ICUR [PLN/QALY]	261 923 PLN		
████████████████	████████		
██			
████████████████	████████	████████	████████
████████████████	████	████	████

Wnioski końcowe

Aktualnie w Polsce brakuje dostępu do innych niekowalencyjnych inhibitorów BTK — klasy leków, którą reprezentuje pirtobrutynib. Z tego względu refundacja pirtobrutynibu wypełniłaby istotną lukę terapeutyczną w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka. Ponadto Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów w 2025 roku kolejny raz opublikowało listę priorytetowych terapii w dziedzinie hematoonkologii, które wymagają pilnego objęcia refundacją w Polsce. W zestawieniu na rok 2025 znalazł się m.in. lek Jaypirca (pirtobrutynib) – inhibitor kinazy Brutona (BTK) trzeciej generacji, stosowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) Lista TOP TEN HEMATO 2025 podkreśla, iż refundacja innowacyjnych metod terapeutycznych jest kluczowa dla poprawy wyników leczenia oraz zwiększenia dostępności do nowoczesnych terapii w Polsce [23].

Obecnie, w leczeniu pacjentów z nawrotem choroby, rzadziej stosuje się takie leki jak bortezomib, lenalidomid czy temsirolimus, co wynika m.in. z niższego odsetka odpowiedzi, krótszego czasu przeżycia bez progresji czy niewielkiej liczby całkowitych remisji [51].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia oraz przeanalizowane wytyczne kliniczne, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Jaypirca (pirtobrutynib) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy uprzednio otrzymali inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) przyjęto terapię standardową tj. przekrój różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

[REDACTED]

Komparatorem w raporcie HTA są opcje terapeutyczne, które są obecnie refundowane w szerokim zakresie wskazań, tj. u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia. Oznacza to, że są one refundowane zarówno u pacjentów po niepowodzeniu jednej linii leczenia, jak również u pacjentów

po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia, a tym samym są one również refundowane u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego [48], czyli w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy leczeniu byli wcześniej inhibitory BTK.

Wszystkie substancje lecznicze wchodzące w skład komparatora są objęte refundacją w kodzie ICD10: C85.7 i obejmują MCL – niezależnie od linii leczenia lub w przypadku wybranych substancji wskazania refundacyjne obejmują chorobę oporną lub nawrotową.

Wyniki – punkty końcowe

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [36], w niniejszej analizie jako istotne klinicznie punkty końcowe do uwzględnienia w modelowaniu wybrano przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) oraz występujące zdarzenia niepożądane.

Miarą efektów zdrowotnych w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life-years*) oraz lata życia (LY, ang. *life years*).

2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Technika analityczna

Dla porównania pirtobrutynib vs terapia standardowa (SoC), analiza została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), ponieważ wyniki analizy efektywności klinicznej wskazały na przewagę wnioskowanej interwencji nad terapią standardową w zakresie **przeżycie całkowite (OS) → HR (95%CI) = 0,56 (0,35; 0,91), p=0,02** [36]. Ponadto przedstawiono również zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Na podstawie obliczonych kosztów i efektów zdrowotnych dla porównywanych technologii określono koszty i efekty inkrementalne, a także wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*).

Wybrane techniki analityczne są zgodne z Wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [49].

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę finansową płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) odpowiedzialnego za refundację leków oraz świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych dla pacjentów z przedmiotowej populacji.

W zakresie kategorii kosztów uwzględnionych w analizie, płatnik publiczny ponosi całość wydatków. Wobec powyższego perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ + pacjent) są sobie równe.

Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter MCL modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Takie podejście pozwala na dokładne oszacowanie długoterminowych skutków zdrowotnych i ekonomicznych [1].

Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia modelowania wynosi 69,4 lat. Po 30 latach od rozpoczęcia terapii więcej niż 99% pacjentów zmarło, co oznacza, że model uwzględnia wszystkie istotne koszty oraz wyniki zdrowotne.

Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, dlatego w analizie podstawowej zastosowano dyskontowanie kosztów na poziomie 5,0% oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% [1]. W analizie wrażliwości rozważono wariant bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Próg opłacalności kosztowej

Wynik ICUR został porównany z aktualnym progiem opłacalności kosztowej, wynoszącym 244 821 PLN/QALY ($3 \times \text{PKB per capita} = 3 \times 81\,607 \text{ zł}$ [43]). Na podstawie tej relacji można ocenić, czy wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna.

Model

Analizę opłacalności ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego decyzyjnego skonstruowanego w programie *Microsoft Excel*, dostarczonego przez Zamawiającego. Model został wykonany w sposób zapewniający możliwość dostosowania do lokalnych adaptacji. Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich – wprowadzono dane wejściowe adekwatne dla Polski. W arkuszu zachowano pełne wartości parametrów i wyników, podczas gdy w dokumencie przedstawiono je w formie zaokrąglonej.

Podsumowanie

Tabela 3. Podsumowanie strategii analitycznej

Parametr	Opis
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności: pirtobrutynib vs terapia standardowa (SoC)
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy	Dożywotni
Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych
Próg opłacalności kosztowej	244 821 PLN/QALY – zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS [43]

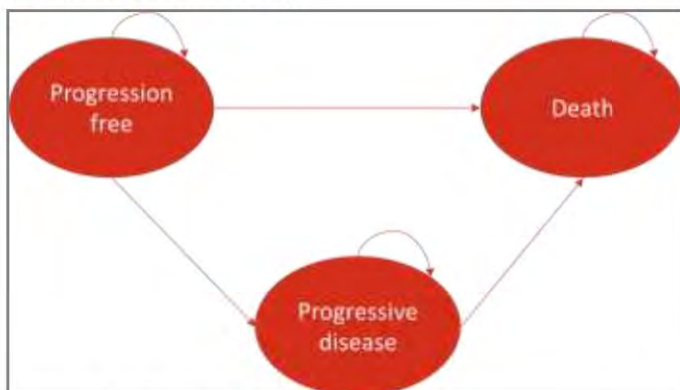
2.2. Struktura modelu ekonomicznego

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z MCL oparto na dostarczonym przez wnioskodawcę modelu ekonomicznym [37] w którym zastosowano technikę podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival models*). Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez modelowane niezależnie krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) określone dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych. Ponadto autorzy modelu przeprowadzili systematyczny przegląd literatury w celu zidentyfikowania publicznie dostępnych opisów modeli ekonomicznych dotyczących leczenia MCL [34]. Większość zidentyfikowanych analiz CUA miała formę modelu podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival models*); kolejnym najczęściej stosowanym typem modelowania były modele uwzględniające przechodzenie pomiędzy stanami (np. modele semi-Markowa). Nie znaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pirtobrutynibu w MLL (patrz rozdział 9.1 *Przegląd analiz ekonomicznych*).

Struktura modelu obejmuje trzy stany:

- PFS – *Progression free* (przeżycie wolne od progresji): Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w tym stanie zdrowia. Pacjenci są leczeni pirtobrutynibem lub standardową terapią. Pacjenci pozostają w tym stanie zdrowia do czasu progresji choroby lub śmierci.
- PD – *Progressive disease* (przeżycie po progresji): pacjenci przerywają obecne leczenie (jeśli wcześniej tego nie robili) i otrzymują kolejną terapię przeciwnowotworową z powodu MCL.
- Death (zgon): Do tego stanu przechodzą pacjenci w przypadku śmierci, która nastąpiła z powodu MCL lub z jakiegokolwiek innej przyczyny.

Rysunek 1. Struktura modelu

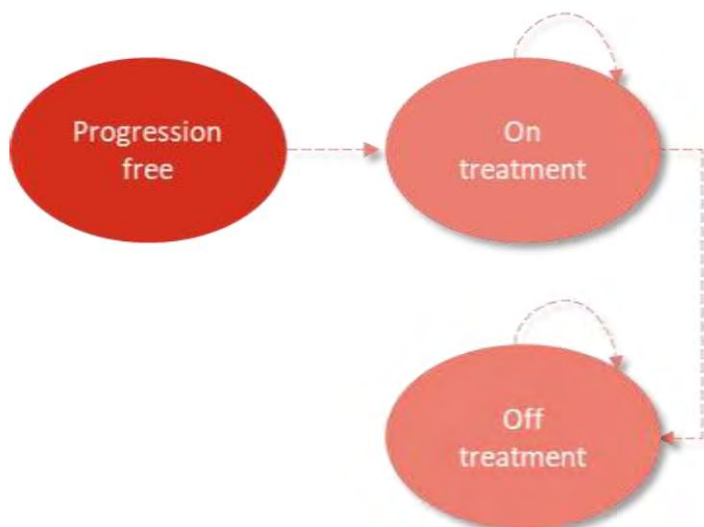


Objaśnienie dotyczące stanów modelu:

Progression free – przeżycie wolne od progresji; *Progressive disease* – przeżycie po progresji; *Death* – zgon.

Powyższa struktura modelu przedstawia pacjentów przechodzących między stanami zdrowia zgodnie z kierunkiem strzałek. Rysunek 1 przedstawia ogólną reprezentację stanów. Należy zaznaczyć, że w modelu podzielonego przeżycia pacjenci nie przechodzą między stanami zdrowia. Czas przebywania w stanach modelu jest szacowany za pomocą krzywych przeżycia. Czas w stanie PFS jest szacowany przy użyciu punktów końcowych PFS. Czas w stanie zdrowia związanym z postępującą chorobą jest szacowany poprzez odjęcie krzywej PFS od krzywej OS przy użyciu danych z badań klinicznych i ekstrapolacji przeżycia. W ramach stanu zdrowia wolnego od progresji choroby istnieją podstawy, aby uchwycić czas włączania i wyłączenia aktywnej terapii (patrz Rysunek 2).

Rysunek 2. Struktura modelu – stan PFS



Objaśnienie dotyczące stanów modelu:

Progression free – przeżycie wolne od progresji; *On treatment* – pacjent otrzymuje aktywną terapię (koszty terapii zostają uwzględnione w modelu); *Off treatment* – pacjent w stanie PFS bez aktywnej terapii (koszty nie zostają uwzględnione).

Po progresji choroby pacjenci otrzymują leczenie wspomagające (ang. best-supportive care) - autorzy modelu założyli brak kosztów związanych z zakupem lub podawaniem leków w trakcie leczenia wspomagającego BSC, uwzględniono natomiast koszty związane z wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej (np. monitorowanie

laboratoryjne, wizyty lekarskie). Równocześnie autorzy modelu umożliwili edycję odsetka pacjentów otrzymujących BSC w porównaniu z aktywnym leczeniem w stanie progresji choroby (PD), a także rozkład terapii w ramach aktywnego leczenia. Te dane wejściowe mają wpływ na modelowane koszty, ale nie wpływają na prognozowane przeżycie lub lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Długość cyklu modelu wynosi 28 dni. Okres 28 dni jest równy długości pojedynczego cyklu terapii pirtobrutynibem. Odsetki pacjentów przebywających w danych stanach obliczane są na początku 28-dniowych okresów, tj. w 1. dniu, w 29 dniu licząc od rozpoczęcia terapii pirtobrutynibem albo SoC itd. Przerwanie terapii (np. z powodu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych albo z powodu zgonu) może wystąpić w dowolnym czasie a nie jedynie na początku albo na końcu cyklu modelu, wobec powyższego w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu. Korekta połowy cyklu modelu pozwala oszacować koszty oraz wyniki zdrowotne zakładając, że zmiany stanów zdrowia mogą wystąpić średnio w połowie cyklu modelu (np. zgon wystąpi „średnio” w połowie cyklu modelu).

Każdemu stanowi modelu przypisano odpowiednie koszty oraz użyteczności. Koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w poszczególnych cyklach modelu są sumowane dla wszystkich cykli modelu objętych horyzontem czasowym. W ten sposób obliczone są koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie dożywotnim, wynikające z zastosowania pirtobrutynibu lub SoC.

3. Parametry modelu ekonomicznego

3.1. Charakterystyka pacjentów w modelu

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące aspekty charakterystyki pacjentów z MCL zgodnie z danymi z głównego badania BRUIN zaprezentowanego w ramach analizy klinicznej [36].

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Wiek pacjentów w latach	██████	████████████████████
Odsetek mężczyzn (%)	██████	██████
Masa ciała [kg]	██████████	
Powierzchnia ciała pacjentów (m ²)	██████████	

3.2. Skuteczność leczenia

Wnioskodawca przeprowadził analizę MAIC (skorygowane porównanie pośrednie, ang. matching-adjusted indirect comparison), poprzez dopasowanie danych z rejestru pacjentów ConcertAI Oncology do pacjentów z MCL w badaniu BRUIN w celu porównania efektywności terapeutycznej pirtobrutynibu z komparatorem (SoC). Szczegółowy opis metodyki zamieszczono w analizie klinicznej ██████████

W oparciu o analizę MAIC wykonano analizę przeżycia dla pirtobrutynibu oraz standardowego leczenia (SoC) na podstawie danych z lipca 2022 roku pochodzących z badania BRUIN, rejestru medycznego ConcertAI Oncology [37].

Parametryczna analiza przeżycia polegała na dopasowaniu funkcji przeżycia do danych empirycznych z badania BRUIN oraz zbioru danych z ConcertAI Oncology w celu identyfikacji różnic w przeżyciu pomiędzy ramionami badania. Do dopasowania danych wykorzystano następujące modele: wykładniczy, Weibulla, Gompertz, log-normalny, log-logistyczny, gamma, gamma uogólniony oraz model Weibulla oparty na elastycznych funkcjach sklepanych z 1, 2 lub 3 węzłami (ang. spline with 1,2,3 knots). Modele były dopasowywane zarówno z jak bez uwzględnienia aktywnego leczenia jako zmiennej (np. modele stratyfikowane).

Kryteria wyboru modeli opierały się na kryteriach przedstawionych w rekomendacjach NICE [38, 39], które odnoszą się zarówno do wiarygodności dopasowania, jak i do statystycznej oceny dopasowania. Wybór modelu przebiegał zgodnie z procesem etapowym, przy czym pierwszym krokiem była ocena, które modele zapewniają wiarygodne ekstrapolacje długoterminowe. Modele niespełniające tego kryterium zostały wykluczone z dalszej analizy. Pozostałe modele oceniano pod kątem dopasowania do danych empirycznych przy użyciu kryterium informacyjnego Akaike’a (AIC), kryterium informacyjnego Bayesa (BIC) oraz wizualnego dopasowania modeli do empirycznych krzywych Kaplana-Meiera. Ponieważ AIC i BIC są miarami statystycznymi dopasowania wyłącznie do danych obserwowanych, w modelu zastosowano korektę w celu zapewnienia, że prawdopodobieństwo zgonu wynikające z parametrycznych krzywych w danym cyklu modelu nie będzie mniejsze od prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej. Aby porównać krzywe przeżycia, przeprowadzono ponadto graficzną ocenę dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia. Dokonano wizualnego porównania krzywej parametrycznej nałożonej na krzywą Kaplana-Meiera danych z badania

klinicznego. Porównanie to zapewniło, że wybrana krzywa parametryczna była krzywą, która najlepiej opisywała najbardziej istotne odcinki obserwowanej krzywej przeżycia

Oprócz analiz parametrycznych zastosowano również podejście bayesowskie w celu ekstrapolacji poza okres obserwacji, wykorzystując dane zewnętrzne oraz dane z badań klinicznych (Vickers, 2019 [53]).

3.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

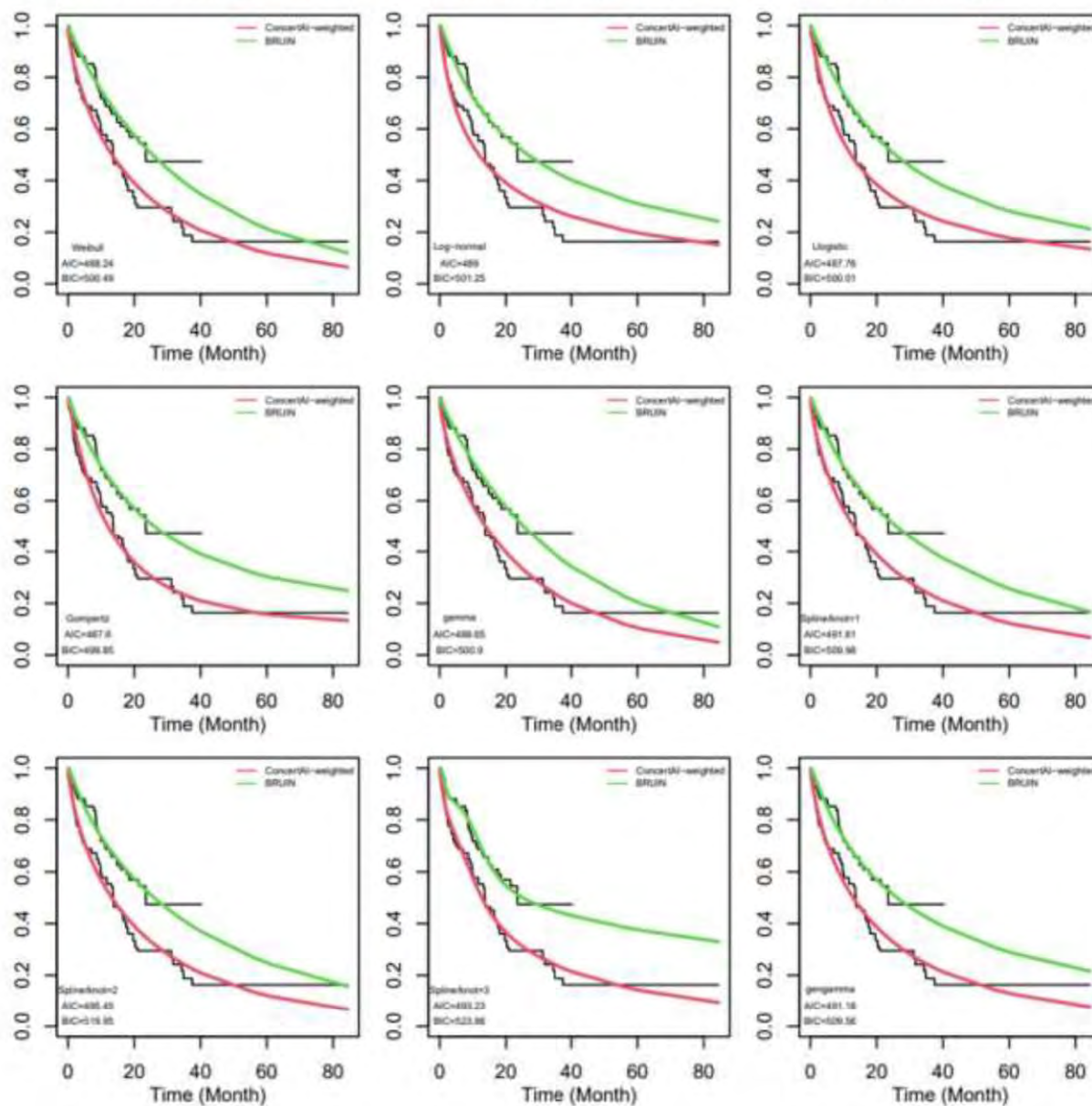
W poniższej tabeli zaprezentowano statystyki (AIC/BIC) dopasowania krzywych dla OS. Model Gompertz jest najlepiej dopasowany do obserwowanych danych K-M (patrz Rysunek 3), przy równocześnie najniższych kryteriach AIC (Akaike's information criterion) i BIC (Bayesian information criterion) – odpowiednio ranking 1 dla AIC i 1 dla BIC.

Tabela 5. OS – statystyki dopasowania AIC oraz BIC

Parametr	Kryterium AIC	Kryterium BIC	Ranking zgodnie z AIC	Ranking zgodnie z BIC
Gamma	488.65	500.90	4	4
Uogólniony gamma	491.18	509.56	6	6
Gompertz	487.60	499.85	1	1
Log-logistic	487.76	500.01	2	2
Log-normalny	489.00	501.25	5	5
Weibull	488.24	500.49	3	3
Spline k = 1*	491.61	509.98	7	7
Spline k = 2*	495.45	519.95	9	8
Spline k = 3*	493.23	523.86	8	9

* Model Weibulla oparty na elastycznych funkcjach sklejanych z 1, 2 lub 3 węzłami

Rysunek 3. Pirtobrutynib vs SoC: krzywe OS Kaplan-Meier z uwzględnieniem poszczególnych rozkładów



Analiza Bayesowska

Analiza bayesowska dla OS została przeprowadzona zgodnie z metodami Vickersa 2019 [53]:

- Modele przeżycia (OS/PFS) zostały najpierw dopasowane do danych empirycznych (tj. danych z rejestrów z dłuższym okresem obserwacji) o rozkładach charakteryzujących się proporcjonalnością ryzyka, tj. rozkładach wykładniczych, Weibulla, Gompertza i modelach elastycznych Weibulla (spline with knots).
- Następnie dane te zostały połączone z modelami przeżywalności dopasowanymi do wyników badania BRUIN i brytyjskiej tabeli przeżywalności dla ogółu populacji, aby uzyskać kolejne oszacowanie przeżywalności w części ekstrapolacyjnej po zakończeniu obserwacji BRUIN OS.

- Ponadto wykorzystano dane z rejestru Brytyjskiego dotyczące OS Patmore 2016 [44] i służą one jako podstawa dla zewnętrznych danych dotyczących MCL.

3.2.2. Przeżycie bez progresji (PFS)

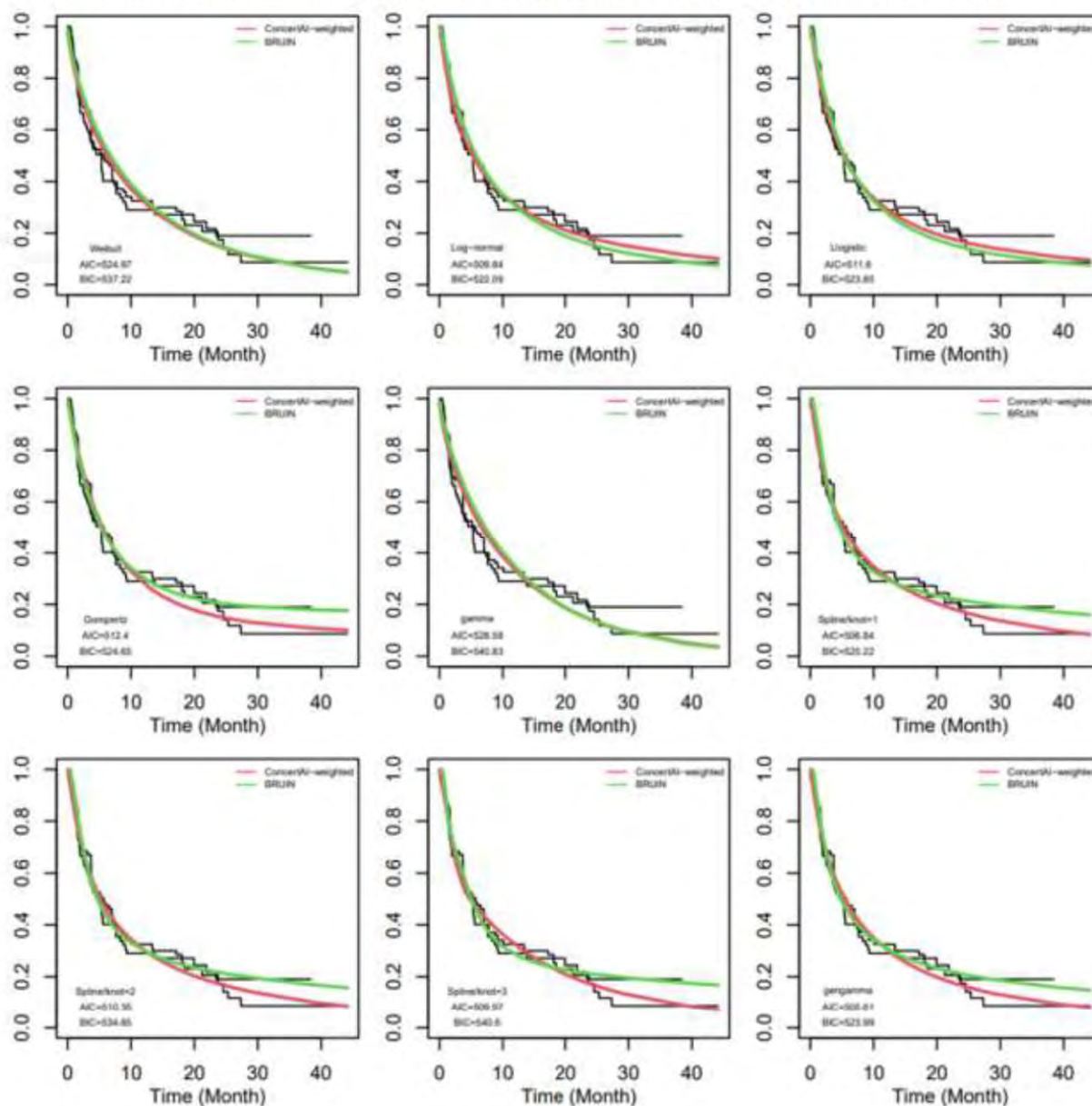
W poniższej tabeli przedstawiono statystyki AIC/BIC dopasowania dla każdego rozkładu. Ustalono, że rozkład uogólniony gamma jest najlepiej dopasowany, pomimo iż ma trzeci najniższy BIC, natomiast pierwszy najniższy AIC, pasuje znacznie lepiej do danych empirycznych z badania BRUIN jak i bazy ConcertAI Oncology, jak również ma bardziej wiarygodny klinicznie zachowanie na końcu okresu obserwacji z badania BRUIN.

Tabela 6. PFS – statystyki dopasowania AIC oraz BIC

Parametr	Kryterium AIC	Kryterium BIC	Ranking zgodnie z AIC	Ranking zgodnie z BIC
Gamma	528.58	540.83	9	9
Uogólniony gamma	505.61	523.99	1	3
Gompertz	512.40	524.65	7	4
Log-logistic	511.60	523.85	6	2
Log-normalny	509.84	522.09	3	1
Weibull	524.97	537.22	8	7
Spline k = 1*	506.84	525.22	2	5
Spline k = 2*	510.35	534.85	5	6
Spline k = 3*	509.97	540.60	4	8

* Model Weibulla oparty na elastycznych funkcjach sklepanych z 1, 2 lub 3 węzłami

Rysunek 4. Pirtobrutynib vs SoC: krzywe PFS Kaplan-Meier z uwzględnieniem poszczególnych rozkładów



3.2.3. Czas do przerwania leczenia (TTD)

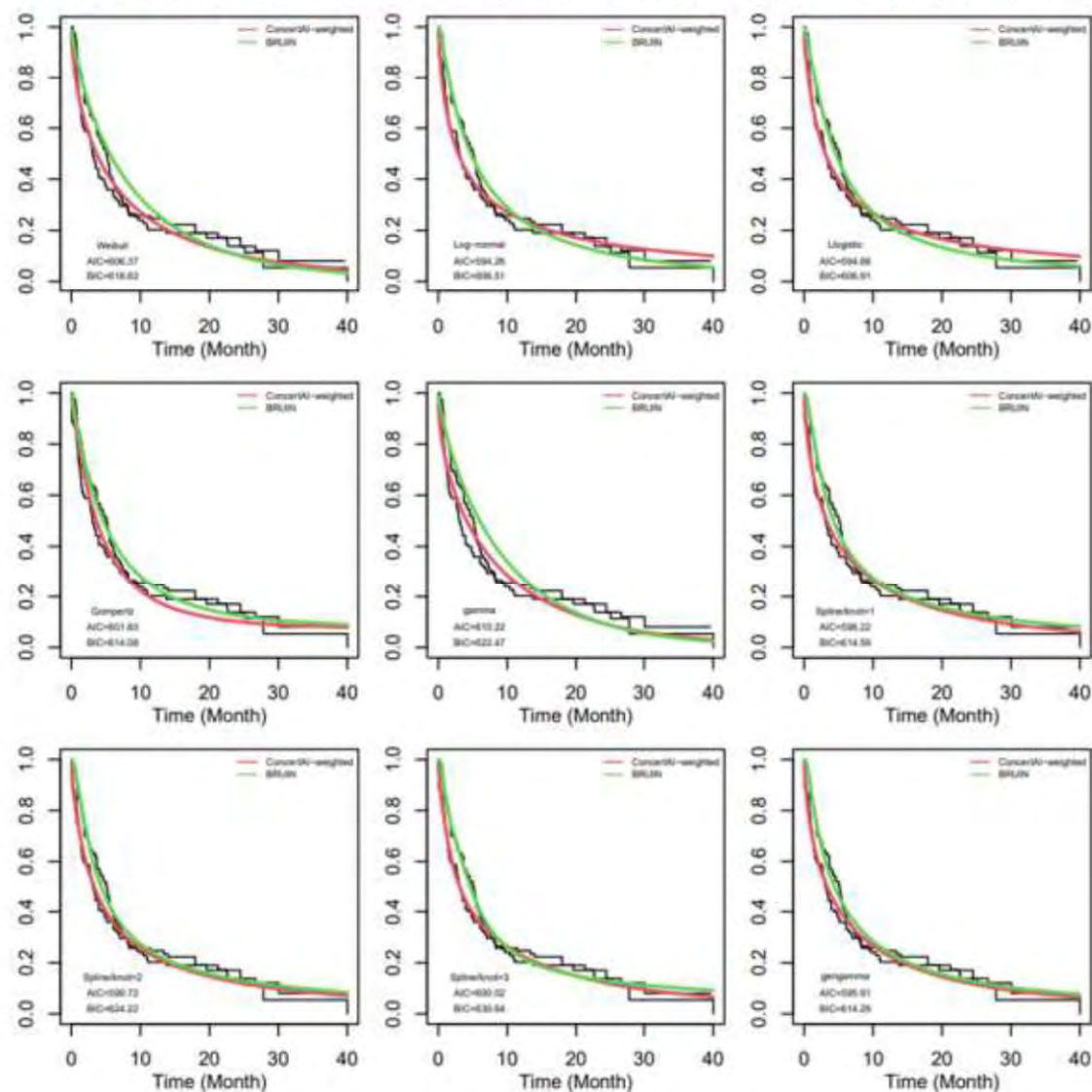
W analizie wyznaczono również krzywe dla czasu do przerwania aktywnego leczenia (TTD, ang. *Time to Treatment Discontinuation*) w przypadku pacjentów otrzymujących pirtobrutynib oraz SoC. W oparciu o analizę wizualną oraz wiarygodność kliniczną autorzy analizy uznali, iż rozkład log-normalny jest najlepiej dopasowany do danych empirycznych z badania BRUIN jak i bazy ConcertAI Oncology, mając równocześnie najniższy AIC i BIC, jak również ma bardziej wiarygodne klinicznie zachowanie krzywej. W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie przyjmowanych krzywych OS, PFS jak również TTD.

Tabela 7. TTD – statystyki dopasowania AIC oraz BIC

Parametr	Kryterium AIC	Kryterium BIC	Ranking zgodnie z AIC	Ranking zgodnie z BIC
Gamma	610.22	622.47	9	7
Uogólniony gamma	595.91	614.29	3	4
Gompertz	601.83	614.08	7	3
Log-logistic	594.66	606.91	2	2
Log-normalny	594.26	606.51	1	1
Weibull	606.37	618.62	8	6
Spline k = 1*	596.22	614.59	4	5
Spline k = 2*	599.72	624.22	5	8
Spline k = 3*	600.02	630.64	6	9

* Model Weibulla oparty na elastycznych funkcjach sklepanych z 1, 2 lub 3 węzłami

Rysunek 5. Pirtobrutynib vs SoC: krzywe TTD Kaplan-Meier z uwzględnieniem poszczególnych rozkładów



3.3. Bezpieczeństwo leczenia

Źródłem danych o bezpieczeństwie leczenia było badanie BRUIN. Do modelu włączono zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs), aby uwzględnić ich wpływ na koszty opieki zdrowotnej jak i jakość życia. Uwzględniono tylko poważne AEs (stopnia 3-4), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów lub znajdowały się z zakresie zainteresowania badaczy. W przypadku SoC koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie został uwzględniony ze względu na brak dostępu do danych dotyczących częstości występowania AEs w bazie ConcertAI Oncology.

Tabela 8. Pirtobrutynib – zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (badanie BRUIN)

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Częstość występowania [%]
Niedokrwistość	7.2%
Bóle stawów	1.2%
Migotanie przedsionków	1.8%
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0.6%
Bóle głowy	1.2%
Pótpasiec	0.6%
Zmniejszenie liczby neutrofilii	9.6%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	7.8%
Zapalenie płuc	9.0%
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1.2%
Infekcja dróg moczowych	0.6%

3.4. Śmiertelność

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2024 roku [22]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 3.1): 20 % kobiet oraz 80% mężczyzn. Następnie zastosowano standardową formułę przeskalowującą roczne prawdopodobieństwa zgonu na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu modelu (tj. 28 dni).

Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej zostało uwzględnione w modelu w celu zapewnienia, że prawdopodobieństwo zgonu wynikające z parametrycznych krzywych (dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera) w danym cyklu modelu nie będzie mniejsze od prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej. W przypadku, gdy prawdopodobieństwo zgonu wynikające z parametrycznych krzywych w danym cyklu modelu byłoby mniejsze od prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej, model w obliczeniach uwzględnia prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej

Równocześnie ekstrapolację OS, w modelu użytkownicy mogą wybrać spośród trzech wariantów [37]:

- Opcja bazowa: zastosowanie wybranego rozkładu krzywej OS do końca horyzontu czasowego analizy z korektą tabeli trwania życia (patrz wyżej - dane GUS z 2024 roku [22])

- W ramach drugiej opcji na końcu okresu obserwacji z badania (krzywa Kaplana-Meiera) dotyczącego OS pirtobrutynibu ryzyko zgonu uznaje się za równoważne z wybranym komparatorem z korektą tabeli trwania życia (patrz wyżej - dane GUS z 2024 roku [22]).
- Trzecia opcja ekstrapolacji to opcja „stąbnącej skuteczności”. W ramach tej opcji skuteczność pirtobrutynibu stąbnie liniowo od końca wykresu Kaplana-Meiera dotyczącego OS do określonego przez użytkownika punktu czasowego, w którym ryzyko jest równe wybranemu komparatorowi z korektą tabeli trwania życia (patrz wyżej - dane GUS z 2024 roku [22])

Obliczenia dla PFS, OS i czasu do zakończenia leczenia aktywnego tj. pirtobrutynibu lub SoC (ang. time to treatment discontinuation; TTD) są edytowane w następujący sposób:

- zgodnie z przyjętym założeniem ekstrapolacji:
- Ryzyko całkowitego przeżycia musi być równe lub większe niż ryzyko dla ogółu populacji, z wyjątkiem modelowania OS za pomocą bayesowskiego modelu symultanicznego, który już uwzględnia śmiertelność ogółu populacji. Ponadto PFS musi być zawsze mniejsze lub równe OS, a TTD musi być zawsze mniejsze lub równe PFS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.2. Koszty terapii standardowej (SoC)

Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia oraz przeanalizowane wytyczne kliniczne [51], za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Jaypirca (pirtobrutynib) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (MCL), którzy uprzednio otrzymali inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) przyjęto terapię standardową tj. przekrój różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

- W przypadku leków posiadających refundowane odpowiedniki wykorzystano komunikat NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. [31],
- W przypadku pozostałych leków w SoC (ibrutynib, akalabrutynib oraz winkrystyna) wykorzystano ceny realne wyznaczone w oparciu o dane NFZ o kwocie refundacji oraz liczbie zrefundowanych jednostek leków [46].

		<i>K_{int}</i> (m ² /s)	<i>K_{int}</i> (m ² /s)	<i>K_{int}</i> (m ² /s)
--	--	--	--	--

[REDACTED]

Tabela 11. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

¹ Zgodnie z najnowszymi dostępnymi statystykami NFZ (2024 rok) [47]

^a Obliczenia własne: iloczyn wartości punktowej świadczenia oraz wyceny monetarnej punktu. W przypadku alloHSCT uwzględniono ponadto rozkład hospitalizacji pomiędzy grupami S22 i S23.

CERTARA | **INAR**

3.5.3. Koszty podania leków

W analizie przyjęto, że podanie leków dostępnych w formie doustnej (pirtobrutynib oraz ibrutynib) nie będzie wiązać się, z dodatkowymi kosztami (opakowania leków będą wydawane w ramach wizyt kontrolnych oraz monitorowania leczenia. W przypadku leków podawanych w formie wlewów (m.in. rytuksymab) przyjęto, że wymagana jest hospitalizacja w dniu podania leku (tj. 729,30 PLN – patrz poniższa tabela).

Tabela 12. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Komentarz / źródło danych
Świadczenia w ramach programów lekowych				
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu / Hospitalizacja w trybie jednolodowym związana z wykonaniem programu	497,90 / 486,72	1,87 zł/punkt	931,07 zł / 910,17 zł	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [28]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,87 zł/punkt	202,26 zł	
Świadczenia w ramach chemioterapii				
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	697,18	1,87 zł/punkt	1 303,73 zł	Katalog świadczeń podstawowych [29]
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,87 zł/punkt	729,30 zł	
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	322	1,87 zł/punkt	602,14 zł	
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,87 zł/punkt	338,47 zł	

3.5.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

W modelu przyjęto konserwatywnie koszt monitorowania chorych leczonych pirtobrutynibem przebywających w stanie PFS na poziomie 5 102,30 PLN w skali roku (tj. maksymalny koszt monitorowania w programie lekowym), natomiast w przypadku chorych leczonych SoC w stanie PFS oraz chorych po progresji (stan PD niezależnie od terapii) uwzględniono minimalny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii przeprowadzanej raz na kwartał (tj. 505,65 PLN raz na 3 miesiące).

Tabela 13. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na MCL

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Komentarz / Źródło danych
Świadczenia w ramach programów lekowych				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib, epkorytamab, głofoitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 1 rok leczenia	2 728,50	1,87 zł/punkt	5 102,30 zł	Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych [27]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab,	1 112,64	1,87 zł/punkt	2 080,64 zł	

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Komentarz / źródło danych
mosunetuzumab, tafasytamab, ibrutynib, epkorytamab, głořitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 2 i kolejny rok terapii				
Świadczenia w ramach chemioterapii				
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,87 zł/punkt	505,65 zł	Świadczenie rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Katalog świadczeń wspomagających [30]

3.5.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W kalkulacjach uwzględniono, że koszty zdarzeń niepożądanych (AEs) występują jednorazowo, co jest uzasadnione przez fakt, iż zdarzenia niepożądane często występują na wczesnym etapie leczenia. Źródłem danych o bezpieczeństwie leczenia pirtobrutynibem było badanie BRUIN. Uwzględniono tylko poważne AEs (stopnia 3-4), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów lub znajdowały się w zakresie zainteresowania badaczy. W przypadku SoC koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie został uwzględniony ze względu na brak danych dotyczących częstości występowania AEs w bazie ConcertAI Oncology. Koszty przyjęto w oparciu o opublikowane analizy ekonomiczne na stronie BIP AOTMiT oraz statystyki JGP NFZ.

Tabela 14. Pirtobrutynib – koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 (badanie BRUIN)

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Częstość występowania [%]	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [PLN]	Źródło
Niedokrwistość	7.2%	12 049 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 028/2025 (BIP AOTMiT) [8]
Bóle stawów	1.2%	33 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 187/2019 (BIP AOTMiT) [6]
Migotanie przedsionków	1.8%	1 488 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 041/2023 (BIP AOTMiT) [24]
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0.6%	10 258 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 022/2022 [3]; BIP AOTMiT
Bóle głowy	1.2%	3 150 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 053/2025 [4]
Pótpasiec	0.6%	3 874 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 064/2023 [5];
Zmniejszenie liczby neutrofili	9.6%	12 049 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 028/2025 (BIP AOTMiT) [8]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	7.8%	12 049 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 028/2025 (BIP AOTMiT) [8]
Zapalenie płuc	9.0%	2 654 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 041/2023 (BIP AOTMiT) [24]
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1.2%	10 258 PLN	Analiza ekonomiczna do zlecenia 022/2022 [3]; BIP AOTMiT
Infekcja dróg moczowych	0.6%	1 612 PLN	Statystyka NFZ, średnia wartość grupy JGP: <i>L29. CHOROBY PEŁCHERZA MOCZOWEGO I MOCZOWODU</i> [47]

3.5.6. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki paliatywnej w Polsce przyjęto na poziomie 21 646,15 PLN zgodnie z oszacowaniami autorów analizy ekonomicznej do zlecenia 48/2025 [9]. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta (tj. przejście ze stanu PDF lub PD do stanu Zgon).

3.6. Użyteczności

Użyteczności stanów zdrowia są miarami jakości życia przypisanymi różnym stanom zdrowia, które stosuje się w celu oceny korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania różnych technologii medycznych. Wartość 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 – stan równoważny śmierci.

W modelu uwzględniono następujące rodzaje użyteczności:

- Użyteczności w populacji ogólnej,
- Użyteczności związane ze stanami zdrowia w modelu (brak progresji lub progresja choroby),
- Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem u pacjenta zdarzeń niepożądanych.

3.6.1. Użyteczności w populacji ogólnej

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności w populacji ogólnej Polski pochodzące z pracy *Golicki 2021* [18]. Użyteczności w populacji ogólnej Polski przyjęto w oparciu o dane odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury (zobacz rozdział 9.2).

Tabela 15. Użyteczności w populacji ogólnej [18]

Grupa wiekowa (w latach)	Wartość użyteczności w grupie badanej	Wartość użyteczności dla kobiet	Wartość użyteczności dla mężczyzn
18-24	0,983	0,981	0,985
25-34	0,975	0,973	0,978
35-44	0,967	0,966	0,969
45-54	0,935	0,924	0,947
55-64	0,900	0,908	0,890
65-74	0,860	0,845	0,880
75+	0,760	0,749	0,780

Zostały one następnie dopasowane do grup wiekowych wyodrębnionych w modelu ekonomicznym.

Tabela 16. Użyteczności w populacji ogólnej dostosowane do przedziałów wiekowych w modelu CUA w oparciu o publikację *Golicki 2021*[18]

Grupa wiekowa (w latach) w modelu CUA	Wartość użyteczności w grupie badanej	Komentarz
< 30	0,983	Wykorzystano dane dla grupy 18-24 z badania <i>Golicki 2021</i>
30-35	0,975	Wykorzystano dane dla grupy 25-34 z badania <i>Golicki 2021</i>
35-40	0,967	Wykorzystano dane dla grupy 35-44 z badania <i>Golicki 2021</i>

Grupa wiekowa (w latach) w modelu CUA	Wartość użyteczności w grupie badanej	Komentarz
40-45		
45-50	0,9365	Wykorzystano dane dla grupy 45-54 z badania Golicki 2021
50-55		
55-60	0,900	Wykorzystano dane dla grupy 55-64 z badania Golicki 2021
60-65		
65-70	0,860	Wykorzystano dane dla grupy 65-74 z badania Golicki 2021
70-75		
75-80	0,760	Wykorzystano dane dla grupy 75+ z badania Golicki 2021
80-85		
85+		

Wskazane powyżej wagi dla osób w poszczególnych przedziałach wiekowych wykorzystano do oszacowania potencjalnej korekty QALY związanej z ciężkością rozważanego problemu zdrowotnego zgodnie z wytycznymi NICE opisanym szerzej w publikacji Wailoo 2024 [54]:

- W modelu obliczono zarówno bezwzględny niedobór QALY, jak różnica pomiędzy potencjalną liczbą QALY w populacji ogólnej (wiek wyjściowy populacji ogólnej zgodny z charakterystyką w modelu tj. 69,40 lat), oraz liczbą QALY uzyskanych w modelu dla SoC
- Proporcjonalny QALY natomiast wyznaczono jako iloraz bezwzględnego niedoboru QALY do łącznej liczby QALY wyznaczonej dla populacji ogólnej (wiek wyjściowy w populacji ogólnej 69,40 lat)

Tabela 17. Korekty QALY związana z ciężkością rozważanego problemu zdrowotnego – wytyczne NICE (Wailoo 2024 [54])

Korekta QALY	Proporcjonalny QALY	Bezwzględny niedobór QALY
1,0 x	Poniżej 0,85	Poniżej 12
1,2 x	0,85 – 0,95	12-18
1,7 x	Co najmniej 0,95	Co najmniej 18

3.6.2. Użyteczności związane ze stanami zdrowia

W badaniu BRUIN [35] nie oceniano jakości życia leczonych chorych EQ-5D ani innych danych, które można by wykorzystać do wyznaczenia wartości użyteczności, dlatego też autorzy modelu globalnego [37] wykorzystali wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyznaczone na podstawie:

- Oceny NICE dla inbrutinibu stosowanego w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym MCL (NICE TA502 [40]), w ramach którego oszacowano wartości EQ-5D dla stanów w modelu PFS/PD z badań klinicznych RAY i SPARK.
- Analizy ekonomicznej Simons 2021 [50] oceniającej opłacalność KTE-X19 w porównaniu z SOC w nawrotowym/opornym MCL w USA. Wagi użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych z badania ZUMA-2 (NCT02601313) przy uwzględnieniu norm amerykańskich EQ-5D.

Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia

Stan zdrowia	Wartość użyteczności NICE TA502 – analiza podstawowa	Wartość użyteczności Simons 2021
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	0,780 (SE=0,010)	0,843
Progresja choroby (PD)	0,680 (SE=0,024)	0,743

Ponadto w ramach niniejszego raportu zdecydowano się na analizę dostępnych opracowań w bazie BIP AOTMiT dla technologii medycznych stosowanych w MCL identyfikując najnowszą analizę ekonomiczną z 2025 roku dla produktu Tecartus [7]. Autorzy odnalezionego opracowania wykonali przegląd systematyczny wartości użyteczności u chorych z MCL. W wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy MEDLINE (data wyszukiwania 4 lutego 2025 roku) nie odnaleziono badań pierwotnych, w których ocenione zostały użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (tj. PFS oraz PD), stąd autorzy modelu dla Tecartus [7] oparli się na wartościach zaprezentowanych w ocenie NICE TA502.

Zgodnie z wytycznymi HTA jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności, dlatego też w ramach niniejszej analizy wykorzystano wartości użyteczności z NICE TA 502 bazując na zaakceptowanym przez AOTMiT przeglądzie systematycznym [7] jak i wynikach wcześniejszych wyszukiwań autorów odpracowania dla pirtobrutynibu (przegląd systematyczny z 2023 roku [34]). W ramach szerokiej analizy wrażliwości, istnieje możliwość dowolnej modyfikacji wartości dla poszczególnych stanów w modelu, w szczególności wykorzystania wartości z analizy Simons 2021 [50].

3.6.3. Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W modelu ekonomicznym uwzględniono wartość spadku użyteczności (ang. *disutility*) związany z wystąpieniem działań niepożądanych (AEs) stopnia 3 lub 4 w przypadku leczenia pirtobrutynibem. Wartość domyślną *disutility* (tj. - 0,15) dla każdego AEs przyjęto zgodnie z oceną NICE dla produktu Tecartus [11]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie łącznego spadku wartości użyteczności związanego z leczeniem pirtobrutynibem. Przyjęto, że lata życia skorygowane o jakość utracone z powodu braku użyteczności wystąpią w pierwszym cyklu modelu. Nie uwzględniono wpływu zdarzeń niepożądanych na śmiertelność, ponieważ założono, że jest on uwzględniony w krzywej OS.

Tabela 19. Pirtobrutynib – spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 (badanie BRUIN)

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Częstość występowania [%]	Spadek wartości użyteczności związany z AE (<i>disutility</i>)	Czas trwania AE [dni]*
Niedokrwistość	7.2%	-0,15	14
Bóle stawów	1.2%	-0,15	26
Migotanie przedsionków	1.8%	-0,15	26
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0.6%	-0,15	26
Bóle głowy	1.2%	-0,15	26
Pótpasiec	0.6%	-0,15	26
Zmniejszenie liczby neutrofilii	9.6%	-0,15	17
Zmniejszenie liczby płytek krwi	7.8%	-0,15	50

Zapalenie płuc	9.0%	-0,15	26
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1.2%	-0,15	26
Infekcja dróg moczowych	0.6%	-0,15	26
Spadek użyteczności w przypadku pacjentów leczonych pirtobrutynibem (zastosowany w pierwszym cyklu modelu) **			-0,0044

* Średni czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto za analizą NICE TA677 [10]

** Obliczono jako suma iloczynów częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs), wartości spadku użyteczności związanego z danym zdarzeniem oraz czasu trwania AEs w porównaniu do okresu rocznego (tj. iloraz czasu trwania AEs i liczby dni w skali roku tj. 365,25 dni)

Autorzy modelu zgodnie z wcześniejszymi ocenami NICE (TA502 [40] oraz TA677 [10]) założyli spadek wartości użyteczności (*disutility*) na poziomie -0,20 w okresie trwania terapii rytuksymabem tj. 6 cykli w modelu.

Z uwagi na brak adekwatnych danych dla populacji pacjentów z MCL w zakresie wartości użyteczności w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu allo-/auto-SCT (patrz rozdział 3.5.2) zdecydowano się na wykorzystanie spadku użyteczności na poziomie -0,30 przez okres 1 roku, w oparciu o publikację Guadagnolo 2006 [21].

3.7. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych podano odwołanie do odpowiedniego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte do analizy wrażliwości.

Tabela 20. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarze i uzasadnienia zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Deterministyczna	Probabilistyczna	
Koszt terapii standardowej (SoC)	Patrz rozdział 3.5.2	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Koszt podania leków	Patrz rozdział 3.5.3	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Koszt diagnostyki i monitorowania	Patrz rozdział 3.5.4	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Patrz rozdział 3.5.5	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Koszt opieki terminalnej	Patrz rozdział 3.5.6	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Użyteczności w stanie PFS/PD	Patrz rozdział 3.6.2	Przyjęto zgodnie z SE – patrz rozdział 3.6.2		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Użyteczności związane z AEs	Patrz rozdział 3.6.3	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	Patrz rozdział 3.1	Zgodnie z danymi SE - Patrz rozdział 3.1		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Parametry kliniczne: krzywe OS, PFS, TTD	Patrz rozdział 3.2	Patrz rozdział 3.2		Autorzy modelu umożliwili przeprowadzenie zarówno jednokierunkowej jak i probabilistycznej i scenariuszowej analizy, tym samym istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie wybranych krzywych parametrycznych
Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	Patrz rozdział 3.4	Patrz rozdział 3.4		Ekstrapolację OS, w modelu użytkownicy mogą wybrać spośród trzech wariantów
Horyzont czasowy	Dożywotni	–	–	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], model pozwala na zmianę wartości parametru.
Stopy dyskontowe	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	–	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].
Długość cyklu	28 dni	–	–	Nie dotyczy
Próg opłacalności kosztowej	244 821 PLN/QALY	–	–	Wartość ustalona urzędowo, aktualna na dzień zakończenia analizy ekonomicznej.

4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej przedstawiono koszty i efekty zdrowotne stosowania porównywanych technologii, obliczone w modelu.

Tabela 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Pirtobrutynib	SoC	Różnica
Zestawienie kosztów – bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kluczowym elementem wpływającym na różnicę w kosztach całkowitych jest koszt pirtobrutynibu. Pozostałe kategorie kosztowe nie wpływają istotnie na różnicę pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi.

4.2. Wyniki analizy użyteczności kosztów

4.2.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty zdrowotne [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ICUR [PLN/QALY]	260 695 PLN		

4.2.2. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości poszczególnych parametrów. W modelu istnieje możliwość modyfikacji dowolnej zmiennej wykorzystywanej w kalkulacjach i przeprowadzenia szerokiej analizy jednokierunkowej. W niniejszym dokumencie zdecydowano się na przedstawienie najważniejszych wariantów obrazujących zakres zmienności współczynnika ICUR:

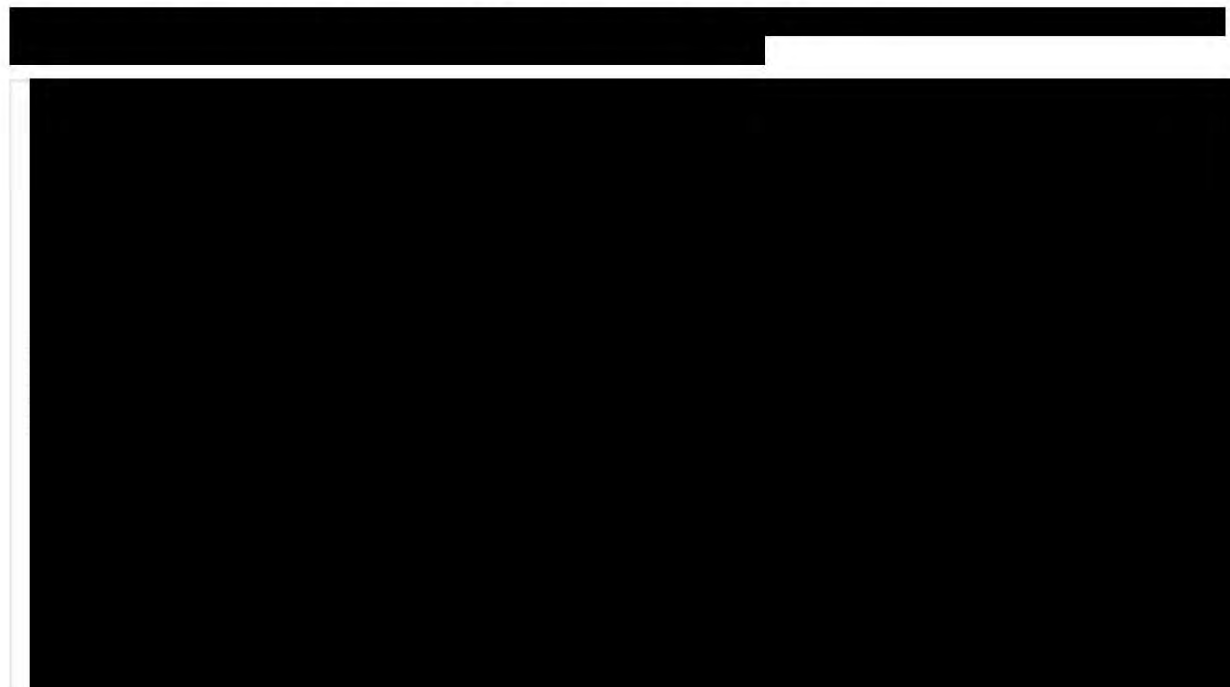
Tabela 23. Warianty deterministycznej analizy wrażliwości

Lp.	Opis wariantu analizy wrażliwości

Przeprowadzono także analizę progową dla każdego wariantu, mającą na celu wyznaczenie ceny zbytu netto za opakowanie wnioskowanej technologii, przy której współczynnik ICUR jest równy progowi opłacalności.

Dodatkowo zgodnie z art. 13 ust.3 ustawy refundacyjnej [52] wyznaczoną cenę zbytu netto produktu Jaypirca przy której współczynnik CUR dla pirtobrutynibu jest tożsamy ze współczynnikiem CUR dla SoC.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono na poniższym diagramie oraz w tabeli.



[illegible]

The image displays a complex geometric pattern, likely a digital artwork or a stylized architectural facade. It features a grid of black and white squares, with a central vertical band of blue and black. The pattern is composed of various rectangular blocks and lines, creating a dense, abstract design. The overall effect is one of a highly structured, yet dynamic, visual composition.

[illegible][illegible]

4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

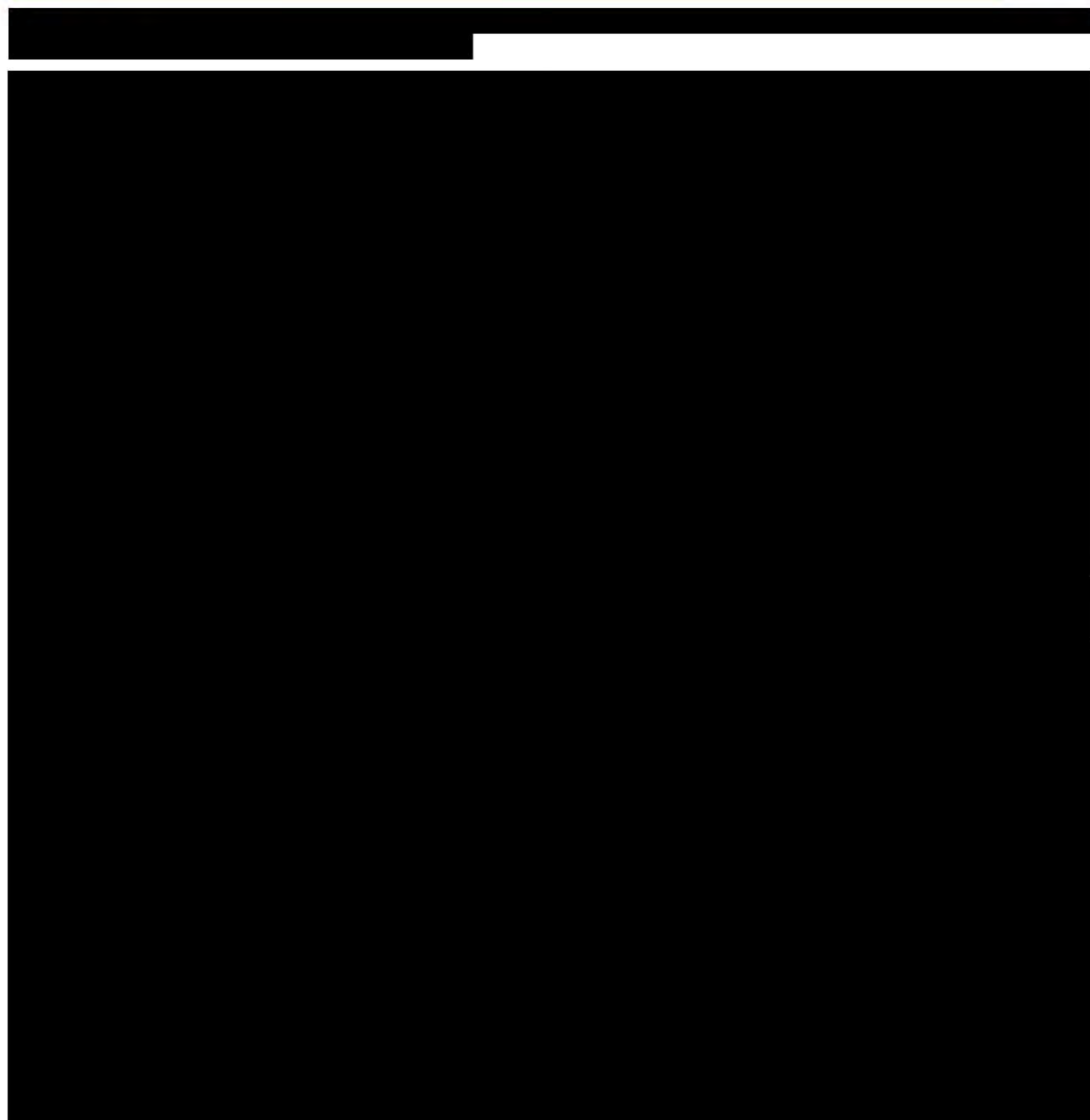
Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednocześnie uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Niepewność oszacowań oceniono również poprzez przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości, obejmującej 1000 symulacji z losowymi wartościami parametrów modelu wybranymi zgodnie z rozkładami opisanymi w Tabeli 20. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]			
Efekty zdrowotne [QALY]			
ICUR [PLN/QALY]	243 553 PLN/QALY		



5. Dyskusja i ograniczenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem analizy przeżycia opartej na ekstrapolacji wyników badania klinicznego BRUIN dla produktu Jaypirca® (pirtobrutynib) uwzględnionego w raporcie klinicznym [36]. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływ optymalnej terapii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Równocześnie autorzy modelu, jak i osoby dostosowujące model do warunków Polskich w ramach oszacowania kosztów i efektów przyjmowali konserwatywne założenia, które w sposób niekorzystny wpływały na wyniki analizy (tj. ograniczały koszty po stronie komparatora przy równoczesnej minimalizacji efektów interwencji):

- Jednym z głównych ograniczeń jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Jaypirca z adekwatnym komparatorem. Brak również badań porównawczych niższej wiarygodności. Jedynymi dostępnymi próbami klinicznymi są badania jednoramienne: główne, przeprowadzone na populacji globalnej, stanowiące podstawę rejestracji - BRUIN 1/2 oraz dodatkowe Liu 2025 (włączono tylko Chińczyków). Konieczne zatem było przeprowadzenie porównania pośredniego z dopasowaniem (MAIC) celem ukazania efektywności klinicznej pirtobrutynibu względem SoC (ang. *standard of care*), z uwagi brak adekwatnych badań dla terapii standardowej (liczne heterogeniczności lub brak grup referencyjnych), które umożliwiłyby wykonanie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) lub analizy sieciowej (NMA). Należy mieć na uwadze, iż stosunkowo niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie oraz względy natury etycznej znacznie utrudniają zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej bądź nierandomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia pirtobrutynibem względem jakiegokolwiek komparatora, w tym terapii standardowej.
- Standard opieki w MCL jest bardzo niejednorodny, z niewielkim wachlarzem efektywnych opcji terapeutycznych po leczeniu inhibitorem BTK, stąd ograniczone są wiarygodne dane (badania) obrazujące OS i PFS w populacji docelowej. Zastosowanie metod dopasowywania w celu stworzenia zewnętrznego ramienia porównawczego na podstawie retrospektywnej analizy danych z rejestru chorych z USA umożliwiło wykonanie analizy MAIC, niemniej warto zauważyć szeroką dostępność do nowych opcji terapeutycznych w USA (m.in. wenetoklaks czy akalabrutynib), i tym samym istnieje ryzyko zawyżenia efektu terapeutycznego w ramieniu komparatora. Warto nadmienić, iż część kosztów leczenia po stronie komparatora jest pokrywana ze środków własnych poszczególnych szpitali (np. akalabrutynib oraz bortezomib nie są refundowane w nawrotowym /opornym MCL).
- Kolejnym ograniczeniem analizy jest to, że w badaniu BRUIN nie zebrano żadnych danych dotyczących EQ-5D, więc nie ma bezpośredniego pomiaru jakości życia w rozważanej populacji, stąd konieczne było wykorzystanie wartości użyteczności z dostępnych analiz ekonomicznych (patrz rozdział 3.6.2)
- Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) dla ramienia komparatora SoC, tym samym, uwzględniono koszty leczenia AEs tylko i wyłącznie w ramieniu interwencji, co w sposób zauważalny prowadzi do niedoszacowania kosztów po stronie SoC, biorąc pod uwagę toksyczność rozpatrywanych leków w ramach komparatora.

- Charakterystykę początkową pacjentów, która ma kluczowe znaczenie dla kosztów leków w grupie standardowej opieki, ustalono w oparciu o dane z badania BRUIN, co może nie odzwierciedlać rzeczywistej charakterystyki pacjentów w Polsce.
- Dane dotyczące kosztów, które znalazły się w obliczeniach, opracowano na podstawie najbardziej aktualnych zarządzeń oraz danych NFZ, niemniej cykliczne zmiany w zakresie taryfikacji mogą wpłynąć na wyniki przeprowadzonych oszacowań.

6. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce brakuje dostępu do innych niekowalencyjnych inhibitorów BTK — klasy leków, którą reprezentuje pirtobrutynib. Z tego względu refundacja pirtobrutynibu wypełniłaby istotną lukę terapeutyczną w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka. Ponadto Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów w 2025 roku kolejny raz opublikowało listę priorytetowych terapii w dziedzinie hematoonkologii, które wymagają pilnego objęcia refundacją w Polsce. W zestawieniu na rok 2025 znalazł się m.in. lek Jaypirca (pirtobrutynib) – inhibitor kinazy Brutona (BTK) trzeciej generacji, stosowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) Lista TOP TEN HEMATO 2025 podkreśla, iż refundacja innowacyjnych metod terapeutycznych jest kluczowa dla poprawy wyników leczenia oraz zwiększenia dostępności do nowoczesnych terapii w Polsce [23].

7. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
3. Analiza ekonomiczna do zlecenia 022/2022; BIP AOTMiT https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/022/AW/22%20OT.4231.14.2022%20Nplate%20AE.pdf
4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 053/2025; BIP AOTMiT https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/053/AW/53_AW_OT.423.0.10.2025_Ryeqo_AE.pdf
5. Analiza ekonomiczna do zlecenia 064/2023; BIP AOTMiT https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/064/AW/64_AW_OT.423.0.14.2023_Shingrix_AE.pdf
6. Analiza ekonomiczna do zlecenia 187/2019 BIP AOTMiT; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/187/AW/187_aw_ot.4331.47.2019_signifor_ae.pdf
7. Analiza ekonomiczna do zlecenia 71/2025; BIP AOTMiT; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/071/AW/71_AW_Tecartus_OT.423.1.32.2025_AE.pdf
8. Balversa® (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium. Analiza Ekonomiczna. Wersja 1.1. Kraków 2025. https://bip.aotm.gov.pl/bip2024/assets/files/zlecenia_mz/2025/028/AW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Balversa_AE_REOPTR.pdf
9. BIP AOTMiT; Analiza ekonomiczna dla leku Breyanzi (lizokabtagen maraleucel) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), wersja 1.0, Kraków 2025 [r.https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/048/AW/48_AW_Breyanzi_OT.423.1.25.2025_AE_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/048/AW/48_AW_Breyanzi_OT.423.1.25.2025_AE_BIP.pdf)
10. *Brexucabtagene autoleucl for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma Technology appraisal guidance* Reference number:TA677 Published: 24 February 2021
11. *Brexucabtagene autoleucl for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma Technology appraisal guidance* Reference number:TA677 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677>
12. Charakterystyka produktu leczniczego Jaupirca (pirtobrutynib) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jaupirca-epar-product-information_pl.pdf
13. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics*. 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7. PMID: 31161586; PMCID: PMC6830402.
14. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
15. Golicki D, Niewada M, Hout BV, Janssen MF, Pickard AS. Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe. *Value Health Reg Issues*. 2014 Sep;4:19-23.
16. Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1;13(1):191-200.
17. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.

38. NICE Decision Support Unit. Technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. <https://sheffield.ac.uk/media/34225/download?attachment>, .
39. NICE Decision Support Unit. Technical support document 21: Flexible methods for survival analysis. <https://sheffield.ac.uk/media/34188/download?attachment>, .
40. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>

42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
43. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023. <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-2021-2023-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,12.html>
44. Patmore R, Smith A, Appleton S, Howell D, Johnson RJ, Burton CH, et al. Mantle cell lymphoma management and outcome in the U.K's population-based Haematological Malignancy Research Network. Blood. 2016;128(22):1112. doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V128.22.1112.1112>
45. POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny. Nr 1 (34). 2025. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2025_www.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.

<https://ikarpro.pl/pl/#/>

Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia

49. 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, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>
50. Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinte GA, Inocencio T, Wade SW, et al. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. J Med Econ. 2021;24(1):421-31. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2021.1894158>.

52. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późniejszymi zmianami; tekst jednolity Dz.U. 2025 poz. 907),
53. Vickers A. An evaluation of survival curve extrapolation techniques using long-term observational cancer data. Med Decis Making. 2019 Nov;39(8):926-38. doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0272989x19875950>.
54. Wailoo, A., A guide to calculating burden of illness for NICE Evaluations: Technical Support Document 23, 2024 [Available from <http://www.nicedsu.org.uk>]

8. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej	7
.....	9
Tabela 3. Podsumowanie strategii analitycznej	14
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym	17
Tabela 5. OS – statystyki dopasowania AIC oraz BIC	18
Tabela 6. PFS – statystyki dopasowania AIC oraz BIC	20
Tabela 7. TTD – statystyki dopasowania AIC oraz BIC	22
Tabela 8. Pirtobrutynib – zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (badanie BRUIN)	23
.....	25
Tabela 10. Oszacowanie kosztu poszczególnych terapii lekowych uwzględnione w ramach SoC	26
Tabela 11. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych	26
Tabela 12. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków	27
Tabela 13. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na MCL	27
Tabela 14. Pirtobrutynib – koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 (badanie BRUIN)	28
Tabela 15. Użyteczności w populacji ogólnej [18]	29
Tabela 16. Użyteczności w populacji ogólnej dostosowane do przedziałów wiekowych w modelu CUA w oparciu o publikację Golicki 2021[18]	29
Tabela 17. Korekty QALY związana z ciężkością rozważanego problemu zdrowotnego – wytyczne NICE (Wailoo 2024 [54])	30
Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia	31
Tabela 19. Pirtobrutynib – spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 (badanie BRUIN)	31
Tabela 20. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego	33
Tabela 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych	34
Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej	34
Tabela 23. Warianty deterministycznej analizy wrażliwości	35
Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS	37
.....	38
Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	40
Tabela 27. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	50
Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid – pirtobrutynib	50

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib	51
Tabela 30. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: przegląd użyteczności w populacji ogólnej Polski.....	52
Tabela 31. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.....	54
.....	55

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	15
Rysunek 2. Struktura modelu – stan PFS	15
Rysunek 3. Pirtobrutynib vs SoC: krzywe OS Kaplan-Meier z uwzględnieniem poszczególnych rozkładów	19
Rysunek 4. Pirtobrutynib vs SoC: krzywe PFS Kaplan-Meier z uwzględnieniem poszczególnych rozkładów	21
Rysunek 5. Pirtobrutynib vs SoC: krzywe TTD Kaplan-Meier z uwzględnieniem poszczególnych rozkładów	22
Rysunek 6. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – oceniana interwencja	51

Spis wykresów

.....	36
.....	41
.....	41

9. Załączniki

9.1. Przegląd analiz ekonomicznych

9.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wnioskowanej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny w trzech bazach: *Medline* (przez Ovid), *Embase* (przez Ovid) oraz *The Cochrane Library* (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*; przez Ovid). Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych. Przegląd analiz ekonomicznych został przeprowadzony jednocześnie z przeglądem badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w analizie klinicznej [36]. Dodatkowo sprawdzono również zidentyfikowane w ramach analizy problemu decyzyjnego rekomendacje refundacyjne dla ocenianej interwencji pod kątem dostępnych analiz ekonomicznych [51].

Wyszukane publikacje poddano selekcji na podstawie tytułów, streszczeń oraz pełnych tekstów, wykonanej niezależnie przez dwoje analityków (WM, LSz). W przypadku rozbieżności ostateczną decyzję podejmowano w drodze konsensusu z trzecim analitykiem (GO).

Do przeglądu zostały włączone badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Tabela 27. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Element oceny	Kryteria włączenia badań	Kryteria wykluczenia badań
Populacja	Chorzy na MCL	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	Pirtobrutynib	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparatory	Dowolny komparator	Inne niż w kryteriach włączenia
Metodyka	Analiza ekonomiczna, w której przedstawiono porównanie kosztów i efektów zdrowotnych stosowania interwencji z komparatorami	Inna niż w kryteriach włączenia
Typy publikacji	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty lub postery konferencyjne	Inne niż w kryteriach włączenia
Lata publikacji	Bez ograniczeń	-

Strategie wyszukiwania przeprowadzono w dniu 03 października 2025 r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: *MEDLINE*, *Embase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* przez Ovid – pirtobrutynib

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
1.	pirtobrutynib/	0	608	6	0
2.	(Jaypirca or pirtobrutynib or LOXO-305 or "LOXO 305" or LOXO305 or LY-3527727 or "LY 3527727" or LY3527727 or RXC-005 or RXC005 or "RXC 005").af.	146	640	50	0
3.	1 or 2	146	640	50	0

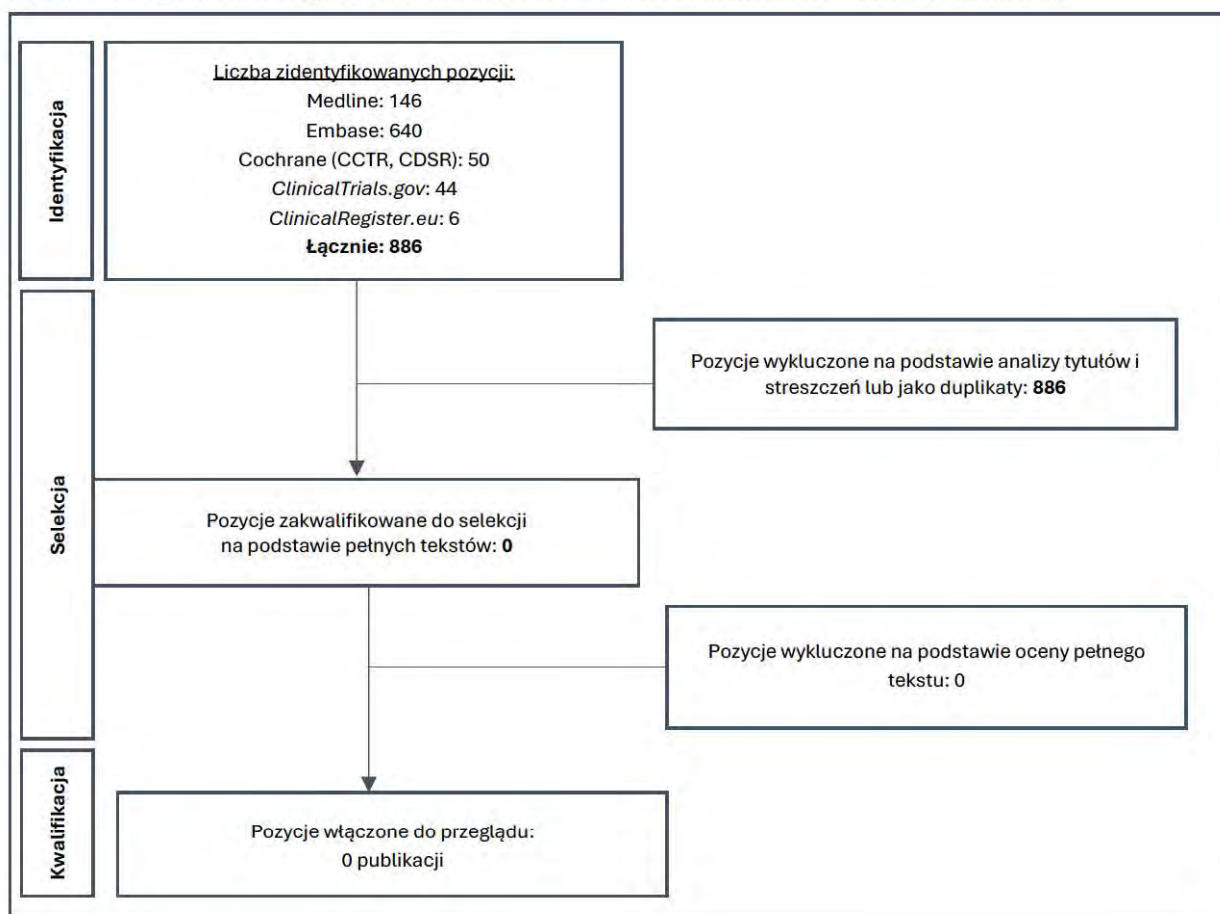
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	pirtobrutynib OR LOXO-305 OR "LOXO 305" OR LOXO305 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR LY3527727 OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR Jaypirca	44 (w tym 44 dotyczy dorosłych) → w tym 14 „completed”
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		6 (w tym 6 dotyczy dorosłych) → w tym 3 „completed”

9.1.2. Wyniki przeglądu

W wyniku przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej pirtobrutynibu w rozważanej populacji chorych z MCL (ponadto brak analiz ekonomicznych w innych potencjalnych wskazaniach, np. przewlekła białaczka limfocytowa, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Poniżej zaprezentowano diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Rysunek 6. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – oceniana interwencja



9.2. Przegląd systematyczny użyteczności w populacji ogólnej Polski

9.2.1. Metodyka przeglądu użyteczności w populacji ogólnej Polski

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria:

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: populacja ogólna Polski;
- wiek populacji: bez ograniczenia do jakiejkolwiek grupy wiekowej, jednocześnie preferowane są użyteczności zależne od wieku;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: w bazie PubMed bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 14.10.2025 r.

9.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w populacji Polski.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: przegląd użyteczności w populacji ogólnej Polski

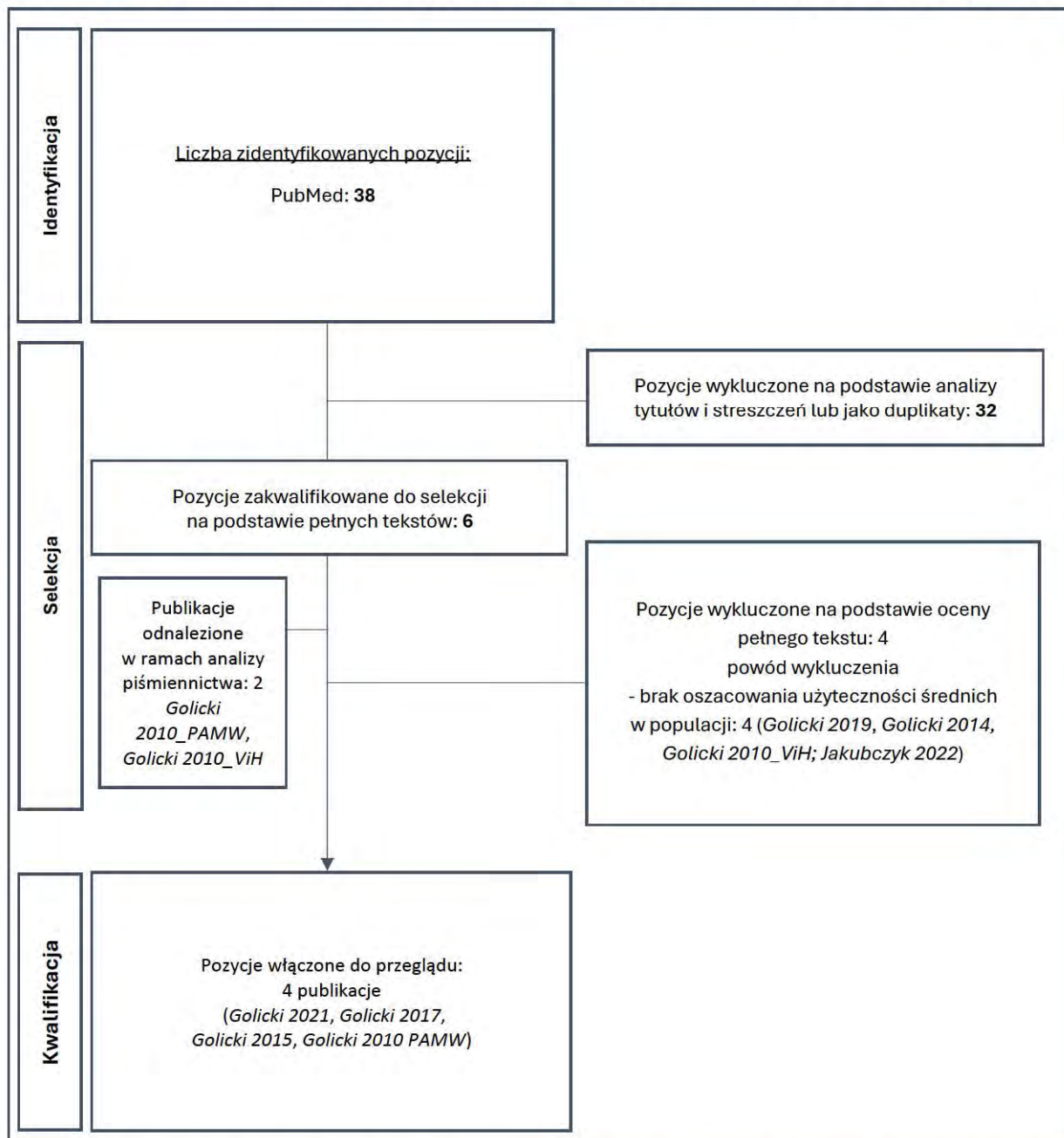
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"quality of well-being"[Title/Abstract] OR QoL[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade-off"[Title/Abstract] OR TTO[Title/Abstract] OR "time tradeoff"[Title/Abstract] OR hui[Title/Abstract] OR hui1[Title/Abstract] OR hui2[Title/Abstract] OR hui3[Title/Abstract] OR euroqol[Title/Abstract] OR "euro qol"[Title/Abstract] OR "eq5d"[Title/Abstract] OR "eq5d"[Title/Abstract]	86 981
#2	"reference values"[Title/Abstract] OR "reference value"[Title/Abstract] OR "normative values"[Title/Abstract] OR "normative values"[Title/Abstract] OR utility[Title/Abstract] OR utilities[Title/Abstract] OR utility*[Title/Abstract]	356,515
#3	#1 AND #2	7 327
#4	"Poland" OR "Polish"	51 918
#5	#3 AND #4	38

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 14.10.2025 r.

9.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – użyteczności w populacji ogólnej Polski



Referencje: włączone – *Golicki 2021* [19], *Golicki 2017* [16], *Golicki 2015* [17] oraz *Golicki 2010_PAMW* [20]; wyłączone – *Golicki 2019* [13], *Golicki 2014* [15], *Golicki 2010_ViH* [14] oraz *Jakubczyk 2022* [26].

9.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W bazie PubMed odnaleziono 38 abstraktów. Trzydzieści dwa rekordy wykluczono na etapie przeglądu abstraktów.

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji zweryfikowano piśmiennictwo, identyfikując w ten sposób dwie publikacje *Golicki 2010_ViH* [14], *Golicki 2010_PAMW* [20].

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączone zostały 4 prace: *Golicki 2019* [13], *Golicki 2014* [15], *Golicki 2010_ViH* [14] oraz *Jakubczyk 2022* [26], które nie zawierała oszacowania użyteczności średnich w populacji.

Finalnie włączono 4 publikacje: *Golicki 2021* [19], *Golicki 2017* [16], *Golicki 2015* [17] oraz *Golicki 2010_PAMW* [20]. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono dane z najaktualniejszej publikacji - *Golicki 2021* [19].

Poniżej przedstawiono charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.

Tabela 31. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski

	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Użyteczności w podgrupach wiekowych
<i>Golicki 2021</i> [19]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D-5L dla populacji Polski, w oparciu o reprezentatywną próbkę dorosłych.	Reprezentatywna próba 3 963 dorosłych Polaków. W badaniu posłużono się rekomendowaną przez Grupę EuroQoL oraz AOTMiT hybrydową metodę obliczania wskaźnika EQ-5D-5L – połączenie metod <i>time trade-off</i> (TTO) i <i>discrete choice experiment</i> (DCE).	EQ-5D-5L; normy polskie TTO i DCE (model hybrydowy)	• 18-24: 0,983 • 25-34: 0,975 • 35-44: 0,967 • 45-54: 0,935 • 55-64: 0,900 • 65-74: 0,860 • 75+: 0,760
<i>Golicki 2017</i> [16]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D-5L dla populacji Polski, w oparciu o reprezentatywną próbkę dorosłych.	Reprezentatywna próba 3 963 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-5L; normy polskie TTO	• 18-24: 0,963 • 25-34: 0,953 • 35-44: 0,938 • 45-54: 0,898 • 55-64: 0,856 • 65-74: 0,813 • 75+: 0,723
<i>Golicki 2015</i> [17]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D (EQ-5D-3L) dla populacji Polski, w oparciu o dużą, reprezentatywną próbę.	Reprezentatywna próba 3 941 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-3L; normy polskie TTO	• 18-24: 0,968 • 25-34: 0,962 • 35-44: 0,943 • 45-54: 0,903 • 55-64: 0,861 • 65-74: 0,815 • 75+: 0,730

<i>Golicki</i> <i>2010_PAMW</i> [20]	Ocena stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji Polski z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	Reprezentatywna (pod kątem wieku i płci) próba 317 dorosłych Polaków. Losowane były osoby dorosłe odpowiadające pacjentów spośród 8 ośrodków medycznych (Warszawa, Skierniewice, Puławy). Czas przeprowadzenia badania: luty – maj 2008.	EQ-5D; normy polskie TTO	• 18-24: 0,941 • 25-34: 0,939 • 35-44: 0,929 • 45-54: 0,900 • 55-64: 0,894 • 65+: 0,798
---	--	---	---	--

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

