



CERTARA

INAR

**Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą
białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem
BTK – analiza ekonomiczna**

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

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

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.

Zlecająca	Elil 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 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Październik 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	- Opracowanie i korekta dokumentu - Wyszukiwanie i analiza danych - Przegląd analiz ekonomicznych - Adaptacja modelu do warunków polskich - Kontrola poprawności danych i obliczeń - Przeprowadzenie obliczeń - Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	Przegląd analiz ekonomicznych
[REDACTED]	Przegląd analiz ekonomicznych
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

Eksperci kliniczni

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMIT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.

Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Konflikt interesów

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	8
1. Wstęp do opracowania	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych.....	10
1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	11
2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej	13
2.1. Strategia analityczna	13
2.2. Struktura modelu ekonomicznego.....	15
3. Parametry modelu ekonomicznego; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	17
3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu.....	17
3.2. Metodyka analizy przeżycia.....	17
3.3. Przeżycie całkowite (OS).....	18
3.4. Przeżycie bez progresji (PFS).....	21
3.5. Zdarzenia niepożądane.....	22
3.6. Śmiertelność z populacji ogólnej.....	23
3.7. Parametry kosztowe	23
3.7.1. Schematy dawkowania	23
3.7.2. Koszty jednostkowe substancji.....	23
3.7.3. Koszty jednostkowe podania leków	25
3.7.4. Koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania	25
3.7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	26
3.7.6. Koszty po progresji choroby.....	26
3.7.7. Koszty opieki w stanie terminalnym	29
3.8. Użyteczności	30
3.8.1. Użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	30
3.8.2. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	32
3.9. Założenia w analizie wrażliwości	34
4. Parametry modelu ekonomicznego; porównanie pirtobrutynib vs schematy oparte na wenetoklaksie	38

5. Wyniki analizy ekonomicznej: pirtobrutynib vs IR/BR	40
5.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji	40
5.2. Wyniki analizy użyteczności kosztów	41
5.2.1. Analiza podstawowa; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	41
5.2.2. Deterministyczna analiza wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	42
5.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	47
6. Wyniki analizy ekonomicznej: pirtobrutynib oraz schematy oparte na wenetoklaksie	49
6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji	49
6.2. Wyniki analizy dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie	50
6.2.1. Analiza podstawowa dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie	50
6.2.2. Deterministyczna analiza wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie	51
7. Dyskusja i ograniczenia	53
8. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe	54
9. Piśmiennictwo	56
10. Spis tabel, rysunków i wykresów	60
11. Załączniki	63
11.1. Wyniki analizy ekonomicznej: szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	63
11.2. Przeżycie całkowite: wykresy dopasowania krzywych parametrycznych	67
11.3. Przeżycie całkowite: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia	72
11.4. Przeżycie bez progresji: wykresy dopasowania krzywych parametrycznych	73
11.5. Przeżycie bez progresji: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia	78
11.6. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	79
11.7. Wycena monetarna punktów rozliczeniowych	80
11.8. Ceny substancji czynnych według danych NFZ	82
11.9. Ceny substancji czynnych według przetargów	82
11.10. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych	85
11.11. Schematy dawkowania terapii	87
11.12. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych	89
11.13. Przegląd analiz ekonomicznych	89
11.13.1. Strategia wyszukiwania	89

11.13.2.	Wyniki przeglądu	91
11.14.	Walidacja modelu ekonomicznego	92
11.14.1.	Walidacja wewnętrzna	92
11.14.2.	Walidacja zewnętrzna	92
11.14.3.	Walidacja konwergencji	92

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AIC	Kryterium Informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AlloH SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCL2i	Inhibitor białka BCL-2
BIC	Bayesowskie kryterium Informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BR	Bendamustyna z rytuksymabem
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>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
COVID-19	Choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (ang. <i>coronavirus disease 2019</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EQ-SD-3L	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w 3 wymiarach (ang. <i>EuroQol-5 Dimensions-3 Levels</i>)
EQ-SD-5L	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w 5 wymiarach (ang. <i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i>)
FCR	Fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPCW	Metoda odwrotnego ważenia cenzury prawdopodobieństwa (ang. <i>inverse probability censoring weighting</i>); metoda statystyczna korygująca efekt crossover
IR	Idelalizyb z rytuksymabem
IWRS	Interaktywny system odpowiedzi internetowej (ang. <i>interactive web response system</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Kaps.	Kapsułki
LY(s)	Lata życia (ang. <i>Life Year(s)</i>)

m	Metr
m ²	Metr kwadratowy
mg	Milligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N, n	Liczba pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NR	Nie osiągnięto / brak danych
Op.	Opakowanie
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
Wartość p	Prawdopodobieństwo uzyskania obserwowanego efektu zakładając, że hipoteza zerowa jest prawdziwa
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator(y), wynik(i)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PRISMA	Zestaw wytycznych i checklist do przejrzystego raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz, zapewniający rzetelność i powtarzalność wyników (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
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>)
r	Rok
R	Rytuksymab
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp Do Technologii Lekowych
RPSFTM	Ang. <i>rank-preserving structural failure time</i> ; metoda statystyczna korygująca efekt crossover
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>)
Szt.	Sztuki, sztuk
Tabl.	Tabletki
TSE	Metoda dwuetapowa (ang. <i>two-stage estimation</i>); metoda statystyczna korygująca efekt crossover
Tys.	Tysiące, tysiący
VEN	Wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny opłacalności terapii produktem leczniczym Jaypirca (substancja czynna: pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK (kinaza tyrozynowa Brutona, ang. *Bruton's tyrosine kinase*). Wnioskowane warunki dotyczą refundacji w ramach programu lekowego.

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

Metodyka i założenia

W analizie ekonomicznej interwencją był pirtobrutynib. Przeprowadzono porównania z następującymi komparatorami:

- Terapia standardowa (idelalizyb + rytuksymab (IR) lub bendamustyna + rytuksymab (BR)). Porównanie zostało przeprowadzone w formie analizy użyteczności oraz efektywności kosztów. Dane o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie pochodziły z randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano wyższość pirtobrutynibu w pierwszorzędnym punkcie końcowym – przeżyciu bez progresji.
- Wenetoklaks w monoterapii. Porównanie zostało przeprowadzone w formie analizy minimalizacji kosztów i dotyczyło populacji nie leczonej uprzednio wenetoklaksem, co obejmuje subpopulację populacji docelowej. Przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy pirtobrutynibem i wenetoklaksem w monoterapii bazując na przedstawionych w analizie klinicznej wynikach porównania z odrębnych ramion z badań klinicznych bez wspólnego komparatora, przy czym porównanie objęło subpopulację nie leczoną uprzednio wenetoklaksem.
- Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. Porównanie zostało przeprowadzone w formie zestawienia kosztów. W analizie efektywności klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających porównać ani zestawień skuteczności i bezpieczeństwa, wobec powyższego przedstawiono zestawienie kosztów bez kalkulacji wartości inkrementalnych pomiędzy technologiami lekowymi.

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

Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów: koszty refundacji leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki terminalnej poprzedzające zgon. Koszty jednostkowe zaczerpnięto z zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); przetargów dotyczących dostaw leków stosowanych w programie lekowym leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową; danych sprawozdawanych przez NFZ; opublikowanych polskich analiz ekonomicznych.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę Instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu.

Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu pochodziły z randomizowanego badania klinicznego porównującego pirtobrutynib i terapię standardową (IR/BR) oraz z przeglądu literatury. Uwzględniono obniżenie jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Próg opłacalności przyjęto na aktualnym poziomie 244 821 zł za uzyskanie dodatkowej jednostki wyniku zdrowotnego.

W odniesieniu do parametrów o największym poziomie niepewności lub alternatywnych wariantów założeń przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną i probabilistyczną).

Wyniki analizy

Porównanie pirtobrutynib vs terapia standardowa (IR/BR)

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted] W wariancie bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu, końcowe wyniki inkrementalne [redacted] wyniosły 661 852 zł/QALY oraz 482 216 zł/LY.
- W deterministycznej analizie wrażliwości [redacted]
- W probabilistycznej analizie wrażliwości, [redacted]

Porównanie pirtobrutynib vs schematy leczenia oparte na wenetoklakście

- Koszty oszacowano na poziomie [redacted]
- Różnica kosztów pomiędzy stosowaniem pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii wyniosła [redacted]
- W deterministycznej analizie wrażliwości, [redacted]

Wnioski końcowe

Terapia z zastosowaniem pirtobrutynibu jest strategią droższą w porównaniu do komparatorów i wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi dla porównania z terapią schematami IR/BR. Dla porównania ze schematami opartymi na wenetoklakście brak jest badań klinicznych pozwalających jednoznacznie porównać skuteczność terapii w populacji docelowej.

Należy jednak wskazać, że populacja pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczona kowalencyjnym inhibitorem kinazy Brutona (BTK), która miałaby zostać objęta leczeniem pirtobrutynibem, stanowi grupę o istotnie ograniczonych opcjach terapeutycznych. Obecnie, w polskich warunkach systemu ochrony zdrowia, brak jest dostępu do innych niekowalencyjnych inhibitorów BTK — klasy leków, którą reprezentuje pirtobrutynib. Z tego względu stosowanie pirtobrutynibu wypełniłoby lukę terapeutyczną w leczeniu nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej. Co istotne, pirtobrutynib jest jedynym niekowalencyjnym inhibitorem BTK, dla którego w ramach randomizowanego badania klinicznego (RCT) wykazano wyższą skuteczność względem standardowo zalecanych opcji terapeutycznych w populacji pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami BTK.

1. Wstęp do opracowania

1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Jaypirca (substancja aktywna: pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK (kinaza tyrozynowa Brutona, ang. *Bruton's tyrosine kinase*). Wnioskowane warunki dotyczą refundacji w ramach programu lekowego [12].

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3].

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

1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją dla produktu leczniczego Jaypirca.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Opis
Nazwa handlowa, nazwa międzynarodowa	Jaypirca, pirtobrutynib
Postać i dawka produktu leczniczego	
Zawartość opakowania jednostkowego	
Numer GTIN	
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Pełna treść kryteriów kwalifikacji do leczenia znajduje się w projekcie programu lekowego [12]
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Cena zbytu netto	
Cena hurtowa brutto	
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	Tak
Cena za 1 mg	

Parametr	Opis

* Zgodnie z ustawą refundacyjną, lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie [2].

Szczegółowe informacje i uzasadnienia zamieszczono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [8].

1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO, obejmującym cztery kluczowe elementy determinujące metodykę analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*) oraz wyniki – punkty końcowe (ang. *outcomes*).

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) leżeni wcześniej inhibitorem BTK.

Wnioskowane warunki dotyczą refundacji w ramach programu lekowego [12]. Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [6].

Interwencja

Produkt leczniczy Jaypirca (pirtobrutynib) podawany doustnie w dawce dobowej wynoszącej 200 mg. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [6].

Technologie opcjonalne

Technologie opcjonalne, stanowiące aktualną praktykę kliniczną w ocenianym wskazaniu to:

- Finansowane w Polsce w ramach Programu Lekowego B.79 terapie oparte na wenetoklaksie [11]:
 - wenetoklaks w monoterapii (VEN)
 - leczenie skojarzone wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (VEN+R)
- Schematy leczenia stosowane w przypadku wyczerpania się opcji terapeutycznych dostępnych w Programie Lekowym B.79:
 - Terapia standardowa: idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IR) oraz u części chorych mających przeciwwskazania do powyższego leczenia - immunochemioterapia (BR). W badaniu klinicznym BRUIN CLL-321 (publikacja Sharman 2025) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo pirtobrutynibu, w grupie kontrolnej stosowana była terapia zgodna z wyborem osoby przeprowadzającej badanie/leczenie: idelalizyb + rytuksymab (IR) lub bendamustyna + rytuksymab (BR) [7, 9]. Odsetek pacjentów leczonych schematem IR wynosił 68,9%, podczas gdy schematem BR leczonych było 31,1% pacjentów [9].

Dokładną metodykę procesu wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [6].

Wyniki – punkty końcowe

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [7], w analizie ekonomicznej 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*).

Miarą kosztów były koszty wynikające ze stosowania porównywanych technologii medycznych.

2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Technika analityczna

Dla porównania pirtobrutynib vs terapia standardowa, główna 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 przeżycia bez progresji (PFS) [7]. Ponadto przedstawiono również zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Na podstawie obliczonych kosztów i wyników zdrowotnych dla porównywanych technologii określono koszty i efekty inkrementalne, a także wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

W odniesieniu do terapii opartych na wenetoklakście, w analizie klinicznej wskazano na porównywalną skuteczność pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii w subpopulacji pacjentów nie leczonych uprzednio wenetoklaksem [7]. Wobec powyższego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania pirtobrutynib vs wenetoklaks w monoterapii.

W analizie klinicznej, nie odnaleziono danych dotyczących efektywności wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem [7]. Wobec powyższego przeprowadzono zestawienie kosztów pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Wybrane techniki analityczne są zgodne z Wytycznymi AOTMIT [1] oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [3].

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 CLL modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym. Takie podejście pozwala na dokładne oszacowanie długoterminowych skutków zdrowotnych i ekonomicznych [1].

Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia modelowania wynosi 67 lat. Po 30 latach od rozpoczęcia terapii więcej niż 99,9% pacjentów zmarło zarówno w ramieniu pirtobrutynibu jak i w ramieniu komparatora. Powyższe oznacza, że model uwzględnił 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 wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% [1]. W analizie wrażliwości rozważono wariant bez dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Próg opłacalności kosztowej

Wynik analizy ekonomicznej został porównany z aktualnym progiem opłacalności kosztowej, wynoszącym 244 821 PLN/QALY (wielkość progu obliczona jako $3 \times \text{PKB per capita} = 3 \times 81\,607 \text{ zł}$ [10]). Na podstawie tej relacji można ocenić, czy wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna.

Analiza progowa

W analizie użyteczności kosztów oraz efektywności kosztów, dla porównania pirtobrutynib vs terapia standardowa (schematy IR/BR), obliczona została cena zbytu netto produktu leczniczego Jaypirca, dla której koszt uzyskania dodatkowego wyniku zdrowotnego był równy progowi opłacalności.

W analizie minimalizacji kosztów, dla porównania pirtobrutynib vs wenetoklaks w monoterapii, obliczona została cena zbytu netto produktu leczniczego Jaypirca, dla której różnica pomiędzy kosztem stosowania pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii wynosiła zero.

Model

Analizę opłacalności ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem modelu 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 2. Podsumowanie strategii analitycznej

Parametr	Opis
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności: pirtobrutynib vs terapia standardowa Analiza minimalizacji kosztów: pirtobrutynib vs wenetoklaks w monoterapii Zestawienie kosztów: pirtobrutynib; wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego, perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjentów)
Horyzont czasowy	Analiza kosztów-użyteczności: Dożywność Analiza minimalizacji kosztów oraz zestawienie kosztów: Dożywność
Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych
Próg opłacalności kosztowej	244 821 PLN/QALY – zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego [10]

2.2. Struktura modelu ekonomicznego

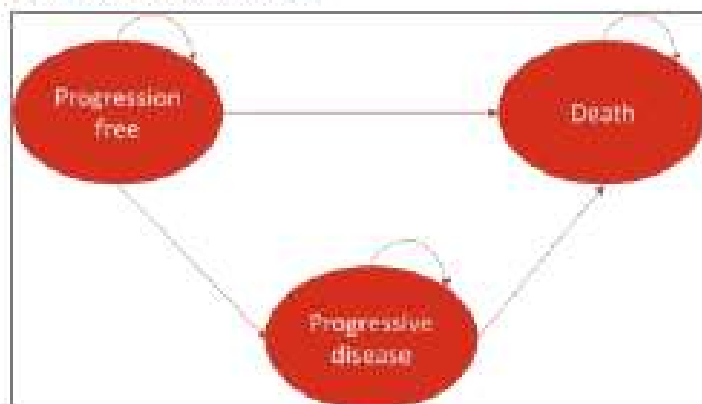
Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu zidentyfikowania publicznie dostępnych opisów modeli ekonomicznych dotyczących leczenia CLL [13]. Większość zidentyfikowanych modeli ekonomicznych miała formę modelu podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival models*); kolejnym najczęściej stosowanym typem modelowania były modele uwzględniające przechodzenie pomiędzy stanami (np. modele semi-Markowa). Nie znaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pirtobrutynibu w CLL. W związku z powyższym, zbudowano nowy model, który przyjął strukturę modelu podzielonego przeżycia. Strukturę modelu przedstawia Rysunek 1.

Podejście oparte na modelu podzielonego przeżycia zostało wybrane ze względu na dużą ilość krzyżowania się (*crossover*) w ramieniu komparatora (schematy IR/BR), które nie pozwoliłyby na dokładne obliczenie prawdopodobieństwa przejścia po progresji, które są wymagane w podejściu typu model Markowa i nie są potrzebne w podejściu opartym na modelu podzielonego przeżycia, gdzie wymagane są tylko oszacowania PFS i OS.

Struktura modelu obejmuje trzy stany:

- PF – *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 CLL.
- Death (zgon): Do tego stanu przechodzą pacjenci w przypadku śmierci, która nastąpiła z powodu CLL lub z jakiegokolwiek innej przyczyny.

Rysunek 1. Struktura modelu



Objasnienie 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, zgodnie z następującą metodologią:

- Czas w stanie przeżycia wolnego od progresji (stan „*Progression free*”): krzywe przeżycia bez progresji (PFS) specyficzne dla danego leczenia służyły do określenia odsetka pacjentów w stanie przeżycia wolnego od progresji dla każdego cyklu modelu.
- Czas w stanie przeżycia po progresji (stan „*Progressive disease*”): Odsetek pacjentów w stanie przeżycia po progresji jest obliczany przez odjęcie odsetka pacjentów w stanie przeżycia bez progresji od odsetka pacjentów wyznaczonego z przeżycia całkowitego z krzywej OS dla każdego cyklu modelu.
- Przeżycie całkowite: Krzywe przeżycia całkowitego (OS) specyficzne dla danego leczenia zostały wykorzystywane do określenia odsetka pacjentów żyjących w stanie wolnym od progresji lub w stanie przeżycia po progresji. Odsetek pacjentów przebywających w stanie „*Death*” (Zgon) jest obliczany jako 100% minus odsetek pacjentów wyznaczonych z przeżycia całkowitego z krzywej OS dla każdego cyklu modelu.

Po progresji choroby pacjenci mogą być leczeni kolejną terapią przeciwnowotworową lub poddani najlepszej opiece wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*). Zakłada się, że pacjenci, którzy otrzymują BSC, nie ponoszą żadnych kosztów zakupu ani podawania leku, a jedynie koszty wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (monitorowanie laboratoryjne, wizyty lekarskie) oraz koszty związane z okresem poprzedzającym zgon.

Długość cyklu modelu wynosi 28 dni. Okres 28 dni jest równy długości pojedynczego cyklu terapii pirtobrutynibem oraz komparatorami. 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 komparatorem, w 57. dniu itd. W rzeczywistości przerwanie terapii (np. z powodu wystąpienia niesakceptowalnych 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 do połowy cyklu modelu. Korekta do 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 albo komparatora.

3. Parametry modelu ekonomicznego; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące aspekty charakterystyki pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii: średni wiek, odsetek kobiet oraz powierzchnia ciała.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Wiek pacjentów [lata]	67,00 lat	Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do badania klinicznego BRUIN-CLL-321.
Odsetek kobiet [%]	30,3%	
Powierzchnia ciała [m ²]	1,73 m ²	

3.2. Metodyka analizy przeżycia

Głównym celem analizy przeżycia było wyznaczenie krzywych przeżycia związanych z zastosowaniem pirtobrutynibu oraz komparatora (schematy IR/BR), uwzględniając punkty końcowe OS oraz PFS. Analiza przeżycia dla pirtobrutynibu i komparatora została przeprowadzona na podstawie danych z badania klinicznego BRUIN CLL-321, według stanu na dzień 29 sierpnia 2024 r.

Analizę przeżycia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE [14]. W ramach analizy przeżycia uwzględniono modele Coxa oraz parametryczne krzywe przeżycia. Odnosnie parametrycznych krzywych przeżycia przeprowadzono dopasowanie szeregu krzywych do obserwowanych danych dotyczących przeżycia z badania BRUIN-CLL-321. Użyto następujące parametryczne krzywe przeżycia: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-normalną, log-logistyczną, gamma, uogólnioną gamma i modele Weibulla typu *flexible-spline* z jednym, dwoma lub trzema węzłami. Modele uwzględniały zmienną zależną od zastosowanego leczenia (tzw. modele stratyfikowane, ang. „*stratified models*”). Modele stratyfikowane pozwalają na zmianę parametrów danej krzywej w zależności czy dotyczą sytuacji leczenia danym lekiem.

Kryteria wyboru modeli opierały się na kryteriach przedstawionych w rekomendacjach NICE [15, 16], które odnoszą się zarówno do wiarygodności dopasowania, jak i do statystycznej oceny dopasowania. Wybór modelu przebiegał zgodnie z procesem etapowym. Pierwszy etap opierał się na analizie, które parametryczne krzywe przeżycia dały długoterminowe wiarygodne ekstrapolacje. Podsumowanie projekcji parametrycznych krzywych przeżycia po 1, 3, 5, 10 i 15 latach są przedstawione w załączniku (rozdziały 11.3, str. 72. oraz 11.5, str. 78.)

Aby porównać krzywe przeżycia, przeprowadzono graficzną ocenę dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia. Dokonano wizualnego porównania krzywej parametrycznej nałożonej na krzywą Kaplana-Meiera danych z badania klinicznego.

Parametryczne krzywe przeżycia zostały ocenione pod kątem jakości dopasowania za pomocą kryteriów AIC (Kryterium Informacyjne Akaikiego; ang. *Akaike Information Criterion*), BIC (Bayesowskie kryterium

50 z 66 pacjentów (75,86%) kwalifikujących się do zmiany terapii („crossover”) w grupie kontrolnej przeszło na zmianę terapii, aby otrzymać co najmniej jedną dawkę pirtobrutynibu, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej [REDACTED] miesięcy.

Badanie BRUIN CLL-321 zostało zaprojektowane tak, aby osiągnąć około 90% mocy statystycznej do oceny docelowego hazardu względnego (HR) na poziomie 0,50 dla PFS i nie brano pod uwagę przeżycia całkowitego. Badanie BRUIN CLL-321 nie zostało również zaprojektowane w sposób zapewniający ocenę z uwzględnieniem adjustacji do zmiany leczenia. Metody zmiany leczenia wymagają znacznie większej próby w porównaniu z tradycyjnymi metodami do analizy OS [17]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dostępne są różne metody statystyczne umożliwiające próbę dostosowania szacunków przeżycia w przypadku zmiany leczenia, ale każda z nich przyjmuje ważne założenia i podlega ograniczeniom (Wytyczne NICE [18, 19]).

Proste metody dopasowania obejmują:

- Cenzurowanie pacjentów zmieniających terapię w momencie zmiany;
- Analiza bez uwzględnienia pacjentów, którzy zmienili terapię.

Powyższe dwie metody są bardzo podatne na błąd selekcji, ponieważ zmiana prawdopodobnie wiąże się z rokowaniem. Wytyczne NICE nie zalecają stosowania powyższych metod [18, 19].

Metody zawarte w Wytycznych NICE [18, 19] obejmują:

- Metoda RPSFTM (ang. *rank-preserving structural failure time*) reprezentuje oparte na randomizacji metody szacowania czasów przeżycia w scenariuszu alternatywnym (tj. czasów przeżycia, które zostałyby zaobserwowane w przypadku braku przełączenia). RPSFTM opiera się na założeniu „wspólnego efektu leczenia” – to znaczy, że efekt leczenia uzyskany przez osoby zmieniające leczenie jest taki sam, jak u pacjentów, którzy otrzymali nowe leczenie podczas randomizacji.
- Metoda dwuetapowa (TSE; ang. *two-stage estimation*): gdy zmiana jest dozwolona dopiero po progresji choroby, ten punkt czasowy może być wykorzystany jako drugorzędny „punkt odniesienia”. Model przyspieszonego czasu niepowodzenia (taki jak model Weibulla), który obejmuje współzmiennne wskazujące na zmianę leczenia, można dopasować do danych grupy kontrolnej po progresji w celu uzyskania oszacowania efektu leczenia uzyskanego przez pacjentów, którzy zmienili leczenie, w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, którzy nie zmienili leczenia. Uzyskany w ten sposób współczynnik przyspieszenia można następnie wykorzystać do „skrócenia” czasu przeżycia pacjentów zmieniających terapię, w celu uzyskania alternatywnego zestawu danych, na który zmiana nie ma wpływu.
- Metoda odwrotnego ważenia cenzury prawdopodobieństwa (IPCW) reprezentuje podejście oparte na obserwacji, w którym dane dla osób przełączających są cenzurowane w momencie przełączenia,

a pozostałe obserwacje w ramieniu kontrolnym, które nie dokonały zmiany, są wazone w celu usunięcia wszelkich błędów selekcji związanych z cenzurą.

Nie ma jednej metody, którą można by uznać za najbardziej odpowiednią metodę dla każdego zestawu danych. Jako metodę podstawową wybrano metodę dwuetapową, ponieważ Wytyczne NICE [19] wskazują, że *"gdy proporcje przełączania są wysokie, wyniki IPCW mogą być podatne na znaczne odchylenia, zwłaszcza gdy wielkość próby jest mała"*, co ma miejsce w przypadku BRUIN CLL-321.

Dwuetapowa metoda szacuje wyniki przeżycia u pacjentów, u których nastąpiła progresja w ramieniu kontrolnym, i którzy przeszli na pirtobrutynib, w porównaniu z tymi, którzy nie zmienili leczenia. Dane dla tej części modelu są danymi obserwacyjnymi, na które mogą wpływać nieznane czynniki zakłócające i skorelowane dane. Podobnie jak IPCW, metoda ta może być również niewystarczająca, jeśli istnieje duży odsetek kwalifikujących się pacjentów, którzy zmieniają leczenie. W związku z tym metoda dwuetapowa jest prawdopodobnie konserwatywna i potencjalnie nie docenia efektu leczenia OS pirtobrutynibu (w znaczeniu, że hazard względny mógłby być korzystniejszy dla pirtobrutynibu). Tabela 4 zestawia hazardy względne (HR) wynikające z modeli Coxa dla metod nieskorygowanej, IPCW i dwuetapowej odnośnie oceny przeżycia całkowitego (OS).

Tabela 4. Hazardy względne (HR) wynikające z modeli Coxa dla metod nieskorygowanej, IPCW i dwuetapowej odnośnie oceny przeżycia całkowitego (OS)

Metoda	HR	95% CI
Brak skorygowania o crossover	1,090	0,679-1,749
IPCW	0,872	0,507-1,500
Dwustopniowa (Two-stage)	0,776	0,479-1,258

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IPCW – metoda ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństw (ang. inverse probability censoring weighting).

Dane z badania BRUIN CLL-321 z datą odcięcia: 29 sierpnia 2024 r.

Źródło: BRUIN CLL-321 Dodatek do raportu z badania klinicznego (Dane niepublikowane Lilly, 2025 r.)

W zakresie przeżycia całkowitego uwzględniono krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera. Przeżycie całkowite w ramieniu pirtobrutynibu przyjęto zgodnie z krzywą parametryczną dla pirtobrutynibu. Przeżycie całkowite w ramieniu komparatora kalkulowano jako przeżycie całkowite dla pirtobrutynibu skorygowane o hazard względny obliczony metodą dwustopniową, ponieważ IPCW jest podatny na znaczne odchylenia, gdy odsetek zmiany terapii jest wysoki, a wielkość próby jest mała.

Tabela 5 przedstawia statystyki jakości dopasowania dla wszystkich krzywych parametrycznych dopasowanych do przeżycia całkowitego. Ustalono, że krzywa Gamma przedstawia najlepsze dopasowanie i wiarygodną prognozę długookresową, tj. krzywa Gamma jest najbardziej prawdopodobną klinicznie spośród krzywych parametrycznych o niskich wartościach AIC i BIC. Krzywa Weibulla wskazuje na nieznacznie mniejsze przeżycie całkowite w horyzoncie długookresowym w porównaniu z krzywą Gamma. Krzywe parametryczne Gompertza i *Spline* z jednym węzłem wskazują na nierealistycznie znacząco wyższe przeżycie całkowite. Wykresy zestawiające krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne przedstawiono w załączniku (rozdział 11.2, od strony 67.)

Tabela 5. Przeżycie całkowite (OS): statystyki jakości dopasowania krzywych parametrycznych

Nazwa krzywej parametrycznej	AIC	BIC	Klasyfikacja AIC	Klasyfikacja BIC	Klinicznie prawdopodobne? ^a	Powód wykluczenia ^b
Gamma (warianł podstawowy)	717,25	731,14	4	4	Tak	—
Uogólniona gamma	717,30	731,10	5	3	Nie	2
Gompertz	713,70	727,60	2	1	Nie	2
Log-logistyczny	717,80	731,70	6	5	Nie	1,2
Log-normalny	721,60	735,50	8	6	Nie	1,2
Weibull	716,80	730,70	3	2	Tak	-
Spłone k = 1	719,40	740,30	7	8	Nie	2
Spłone k = 2	722,60	750,40	9	9	Nie	2
Spłone k = 3	701,40	736,10	1	7	Nie	1,2

AIC = kryterium informacyjne Akaike; BIC = bayesowskie kryterium informacyjne; cBTK = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona.

^a Właściwość kliniczna ocenia, czy krzywa przeżycia każdej dystrybucji jest zgodna z oczekiwaną progresją choroby w populacji docelowej.

Dystrybucje oznaczone jako "Tak" wykazują realistyczne trendy, podczas gdy te oznaczone jako "Nie" wykazują nieprawdopodobne zachowanie.

^b Powody wykluczenia z rozważań dotyczących najlepszego dopasowania: 1 = krzywe przeżycia krzyżują się; 2 = nierealistyczne długoterminowe prognozy przeżycia w jednej lub obu grupach.

Przeżycie całkowite w ramieniu pirtobrutynibu przyjęto zgodnie z krzywą parametryczną dla pirtobrutynibu. Przeżycie całkowite w ramieniu komparatora kalkulowano jako przeżycie całkowite dla pirtobrutynibu skorygowane o hazard względny obliczony metodą dwustopniową.

3.4. Przeżycie bez progresji (PFS)

Tabela 6 przedstawia statystyki jakości dopasowania dla wszystkich krzywych parametrycznych dopasowanych do przeżycia całkowitego. Ustalono, że krzywa Weibulla przedstawia najlepsze dopasowanie, zarówno pod względem kryteriów AIC oraz BIC oraz w horyzoncie wieloletnim. Krzywe parametryczne log-logistyczna i log-normalna dla przeżycia bez progresji wskazują na nierealistycznie znacząco wyższe przeżycie bez progresji w obu ramionach. Wykresy zestawiające krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne przedstawiono w załączniku (rozdział 11.4, od strony 73.)

Tabela 6. Przeżycie bez progresji (PFS): statystyki jakości dopasowania krzywych parametrycznych

Nazwa krzywej parametrycznej	AIC	BIC	Klasyfikacja AIC	Klasyfikacja BIC	Klinicznie prawdopodobne? ^a	Powód wykluczenia ^b
Gamma	1 117,30	1 131,19	2	2	Tak	—
Uogólniona gamma	1 120,78	1 141,61	4	6	Tak	—
Gompertz	1 122,24	1 136,13	5	3	Tak	—
Log-logistyczny	1 123,36	1 137,25	7	4	Nie	2

Nazwa krzywej parametrycznej	AIC	BIC	Klasyfikacja AIC	Klasyfikacja BIC	Klinicznie prawdopodobne? ^a	Powód wykluczenia ^b
Log-normalny	1 138,26	1 152,15	9	8	Nie	2
Weibull (wariant podstawowy)	1 116,79	1 130,68	1	1	Tak	–
Spłone k = 1	1 120,68	1 141,51	3	5	Tak	–
Spłone k = 2	1 124,17	1 151,94	8	7	Tak	–
Spłone k = 3	1 123,29	1 158,02	6	9	Tak	–

AIC = kryterium informacyjne Akaike; BIC = bayesowskie kryterium informacyjne; cBTK = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona.

^a Wierzygodność kliniczna ocenia, czy krzywa przeżycia każdej dystrybucji jest zgodna z oczekiwaną progresją choroby w populacji docelowej.

Dystrybucje oznaczone jako "Tak" wykazują realistyczne trendy, podczas gdy te oznaczone jako "Nie" wykazują nieprawdopodobne zachowanie.

^b Powody wykluczenia z rozważań dotyczących najlepszego dopasowania: 2 = nierealistyczne długoterminowe prognozy przeżycia w jednej lub obu grupach (zbyt duży odsetek pacjentów z przeżyciem bez progresji).

3.5. Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub 4., których częstość występowania wynosiła 2% lub więcej, w którymkolwiek z ramion badania klinicznego. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych (Tabela 7) pochodzą z badania BRUIN CLL-321 (dane według stanu na sierpień 2024 r.; dane niepublikowane pochodzące z raportu z badania klinicznego).

Tabela 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4.

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w ramieniu pirtobrutynibu	Częstość występowania w ramieniu IR/BR
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	0,9%	9,2%
Anemia	11,2%	7,4%
Niewydolność serca	2,5%	0,0%
COVID-19	0,0%	3,7%
Biegunka	0,0%	5,5%
Gonączka neutropeniczna	1,7%	4,6%
Hiperkalemia	2,6%	0,0%
Nadciśnienie	2,6%	0,9%
Reakcja związana z infuzją	0,0%	2,8%
Zwiększona liczba limfocytów	2,6%	0,9%
Limfopenia	0,0%	2,8%
Neutropenia	14,7%	11,9%

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w ramieniu pirtobrutynibu	Częstość występowania w ramieniu IR/BR
Zmniejszenie liczby neutrofilii	5,2%	12,9%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1,7%	2,8%
Zapalenie płuc	15,5%	8,2%
Małopłytkowość	6,9%	4,6%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0,9%	4,6%

Tabela zawiera dane badania BRUIN CLL-321: dane według stanu na sierpień 2024 r.; dane niepublikowane pochodzące z raportu z badania klinicznego.

3.6. Śmiertelność z populacji ogólnej

W celu zapewnienia wiarygodnego modelowania przeżycia ogólnego w horyzoncie dożywotnym, uwzględniono tablice trwania życia w populacji ogólnej Polski [20]. 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. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przedstawiono w załączniku – Tabela 28 (str. 79.)

3.7. Parametry kosztowe

3.7.1. Schematy dawkowania

Szczegóły dotyczące schematów dawkowania przedstawiono w załączniku (Tabela 33, str. 87.)

W zakresie schematów terapeutycznych w ramieniu IR/BR, odsetek pacjentów leczonych schematem IR wynosił 68,9%, podczas gdy schematem BR leczonych było 31,1% pacjentów (Sharma 2025 [9]).

3.7.2. Koszty jednostkowe substancji

Tabela 8 przedstawia koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w terapii chorych na CLL. W przypadku leków refundowanych w ramach programu lekowego leczenia chorych na CLL, analizowano następujące trzy źródła danych dotyczących kosztów: dane przetargowe za 2025 rok, raporty i komunikaty NFZ za 2024 rok oraz wysokości limitów finansowania według aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia ws wykazu leków refundowanych. Ostatecznie, w analizie uwzględniono najniższe spośród tych trzech kosztów, co umożliwiła ujęcie realnego kosztu z potencjalnymi instrumentami dzielenia ryzyka.

W przypadku idelalazybu refundowanego w ramach procedury RDTL uwzględniono dane przetargowe za 2025 r. (szczegóły przedstawiono w załączniku – Tabela 31, str. 82.)

W przypadku leków stosowanych w ramach chemioterapii uwzględniono Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [21].

Tabela 8. Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w terapii chorych na CLL

Substancja	Koszt jednostkowy za 1 mg			
	Ceny według danych przetargowych z 2025 roku ¹	Koszty według danych NFZ za 2024 rok	Ceny według Obwieszczenia Ministra Zdrowia w wykazie leków refundowanych	Koszt jednostkowy uwzględniony w analizie
Wnioskowane warunki objęcia refundacją (pirtobrutynib stosowany w ramach programu lekowego)				
Pirtobrutynib	-	-	-	■ ^a ■ ^b
Leki stosowane w ramach programu lekowego				
Akalabrutynib	1,507 zł	1,547 zł ²	4,388 zł ³	1,507 zł
Ibrutynib	0,680 zł	0,667 zł ²	1,963 zł ³	0,667 zł
Venetoclax	1,241 zł	1,201 zł ²	1,955 zł ³	1,201 zł
Zanubrutynib	2,534 zł	0,941 zł ²	2,559 zł ³	0,941 zł
Lek stosowany w ramach procedury RDTL				
Idelaliszib	2,357 zł	Substancja nie została wyszczególniona w danych NFZ ⁴	Lek nie jest obecny w wykazie leków refundowanych	2,357 zł
Pirtobrutynib	■	■	■	■
Leki stosowane w ramach chemioterapii				
Bendamustyna	Nie wyszukiwano ⁵	1,173 zł ²	Nie kalkulowano ⁵	1,173 zł ²
Cyklofosfamid	Nie wyszukiwano ⁵	0,043 zł ²	Nie kalkulowano ⁵	0,043 zł ²
Fludarabina	Nie wyszukiwano	Substancja nie została wyszczególniona w danych NFZ ⁴	8,253 zł ⁶	8,253 zł ⁶
Rytuksymab	Nie wyszukiwano ⁵	2,355 zł ⁴	Nie kalkulowano ⁵	2,355 zł ⁴

² Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji, szczegóły przedstawia Tabela 1 (str. 10.)

¹ Przetargi, których termin składania przypadł na 2025 rok, raportowane na stronie internetowej <https://platformazakupowa.pl>. Szczegóły dotyczące odnalezionych przetargów przedstawiono w załączniku (Tabela 31, str. 82.)

³ Oszacowania własne w oparciu o raport refundacyjny z okresu styczeń-grudzień 2024 roku [23] oraz Uchwałę Rady NFZ za IV kwartał 2024 roku [22]. Szczegółowe dane NFZ przedstawiono w załączniku (Tabela 30, str. 82.)

⁴ Dane NFZ: Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2025 r. [21]

⁵ Kod produktu rozliczeniowego: 5.08.10.0000055 Dane NFZ (Komunikat DGL) Dane NFZ: Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2025 r. [21]

⁶ W związku z publikowaniem przez NFZ dokładnych kwot refundacji za 1 mg nie analizowano innych źródeł cen ani kosztów.

^a Uwzględniono limity finansowania według aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4].

3.7.3. Koszty jednostkowe podania leków

Tabela 9 przedstawia koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków.

Tabela 9. 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 jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,87 zł/punkt	910,17 zł	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [24]
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	686	1,87 zł/punkt	1 282,82 zł	Katalog świadczeń podstawowych [25]
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	

Przyjęto, że podanie leków dostępnych w formie doustnej (pirtobrutynib, akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib, wenetoklaks w monoterapii) będzie wiązać się, z jedną wizytą ambulatoryjną na cykl terapii (jeden cykl – 28 dni). W przypadku leków podawanych w formie wlewów (rytuksymab i bendamustyna) przyjęto, że wymagana jest hospitalizacja w dniu podania leku.

3.7.4. Koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania

Tabela 10 przedstawia koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na CLL.

Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na CLL

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Komentarz / źródło danych
Świadczenia w ramach programów lekowych				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	4 016,40	1,87 zł/punkt	7 510,67 zł	Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych [26]

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Komentarz / źródło danych
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 2 i kolejny rok terapii	3 407,40	1,87 zł/punkt	6 371,84 zł	
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 [27]

3.7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W kalkulacjach uwzględniono, że koszty zdarzeń niepożądanych występują jednorazowo, co jest uzasadnione przez fakt, iż zdarzenia niepożądane często występują na wczesnym etapie leczenia. Dla każdego ramienia modelu całkowite koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano, mnożąc częstość występowania każdego uwzględnionego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. przez związane z nim jednostkowe koszty leczenia. Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu dane NFZ (Statystyki NFZ [28]) oraz opublikowane analizy ekonomiczne [31, 32]. Szczegółowe dane dotyczące kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w załączniku (11.10, od strony 85.)

3.7.6. Koszty po progresji choroby

Koszty po progresji są różne pomiędzy ramionami modelu, co oznacza, że koszty ponoszone przez pacjentów przyjmujących pirtobrutynib oraz IR/BR będą się różnić po progresji choroby. Różnice w kosztach wynikają z różnic w zastosowanych terapiach w następstwie progresji choroby, jakie miały miejsce w badaniu BRUIN CLL-321.

Uwzględniono, że [REDACTED] pacjentów otrzyma aktywne leczenie po progresji choroby. Wartość [REDACTED] pochodzi z badania BRUIN CLL-321 (zgodnie z danymi z poziomu pacjenta). W ramieniu IR/BR w badaniu BRUIN CLL-321, 50 pacjentów spośród 119 pacjentów w ramieniu IR/BR przeszło na leczenie pirtobrutynibem w momencie odcięcia danych (tzw. crossover). [REDACTED]

Wielu pacjentów leczonych w ramieniu pirtobrutynibu nadal przyjmowało oceniany lek w momencie odłączenia danych, wobec czego nie była możliwa pełna analiza statystyczna danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy rozpoczęli terapię po progresji. Założono zatem, że w momencie progresji choroby odsetek pacjentów stosujących kolejną terapię przeciwnowotworową będzie podobny jak w ramieniu IR/BR.

W przypadku pacjentów nie leczonych kolejną terapią przeciwnowotworową () uwzględniono najlepszą opiekę wspomagającą (BSC; ang. *best supportive care*), w skład której wchodziło monitorowanie stanu pacjenta.

Koszt monitorowania stanu pacjenta w ramach BSC przyjęto na poziomie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii. Świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z powyższym przyjęto, że koszt monitorowania będzie odpowiadać czterem świadczeniom okresowej ocena skuteczności chemioterapii w skali roku (tj. jedna ocena co 3 miesiące) (Tabela 11).

Tabela 11. Koszty monitorowania stanu pacjenta w ramach najlepszej opieki wspomagającej (BSC)

Rodzaj kosztu	Koszt jednostkowy	Koszt roczny	Komentarz / źródło danych
Koszt monitorowania stanu pacjenta w ramach najlepszej opieki wspomagającej	505,65 zł / 3 miesiące (zgodnie z zasadami rozliczania świadczenia w ramach chemioterapii)	2 022,59 zł / rok / pacjent	Koszt monitorowania przyjęto na poziomie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii. Przyjęto, że koszt monitorowania będzie odpowiadać czterem świadczeniom okresowej oceny skuteczności chemioterapii w skali roku (tj. jedna ocena co 3 miesiące).

Dane o kolejnych terapiach przeciwnowotworowych pochodzą z badania BRUIN-CLL-321 (dane z poziomu pacjenta z badania BRUIN CLL-321). Tabela 12 przedstawia odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami przeciwnowotworowymi i czas trwania leczenia poszczególnymi terapiami; przedstawiono również założenia dotyczące finansowania (w Polsce) poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby. Przyjęto, że terapie nier refundowane w Polsce, zostaną podane w ramach badań klinicznych i nie będą stanowić wydatków z perspektywy płatnika publicznego; w uzasadnionych sytuacjach włączanie pacjentów do badań klinicznych jest uzasadnione i zalecane przez wytyczne leczenia [6, 51].

Tabela 12. Terapie po progresji choroby: odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami przeciwnowotworowymi i czas trwania leczenia

Substancja	Odsetek pacjentów po progresji w ramieniu pirtobrutynibu	Odsetek pacjentów po progresji w ramieniu IR/BR	Długość leczenia: liczba 28-dniowych cykli	Źródło danych / komentarz	Założenie dotyczące finansowania terapii

Substancja	Odsetek pacjentów po progresji w ramieniu pirtobrutynibu	Odsetek pacjentów po progresji w ramieniu IR/BR	Długość leczenia: liczba 28-dniowych cykli	Źródło danych / komentarz	Założenie dotyczące finansowania terapii
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		
			1		

Substancja	Odsetek pacjentów po progresji w ramieniu pirtobrutynibu	Odsetek pacjentów po progresji w ramieniu IR/BA	Długość leczenia: liczba 28-dniowych cykli	Źródło danych / komentarz	Założenie dotyczące finansowania terapii
			1		
			1		
			1		
			1		

Skróty:

Źródło: Kolejna terapia przeciwnowotworowa z badania BRUIN-CLL-321 (dane z poziomu pacjenta). Przyjęto pewne upraszczające założenia dotyczące reprezentatywnych leków, w przypadku, gdy zgłaszano klasę leków.

Schematy dawkowania terapii po progresji choroby przedstawiono w załączniku (Tabela 33, str. 87.) Tabela 33 przedstawia również założenia dotyczące świadczeń związanych z podaniem poszczególnych leków w terapiach stosowanych po progresji choroby.

3.7.7. Koszty opieki w stanie terminalnym

Koszty opieki w stanie terminalnym (Tabela 13) zostały zastosowane w modelu jako jednorazowy koszt w cyklu modelu poprzedzającym zgon.

Tabela 13. Kalkulacja kosztu opieki w stanie terminalnym

Nazwa zakresu świadczeń	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Komentarz
Kod zakresu świadczeń	15.4180.021.02	15.2180.027.02	Katalog Świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej [33]
Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	punkt	punkt	

Nazwa zakresu świadczeń	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Komentarz
Nazwa produktu rozliczeniowego	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Osobodzeń w hospicjum domowym	
Kod produktu rozliczeniowego	5.15.00.0000146	5.15.00.0000149	
Taryfa	7,19 punktów	1,08 punktów	
Cena punktu	119,81 zł/punkt	117,84 zł/punkt	Cena zgodna z Informatorem o umowach NFZ
Wycena świadczenia	861,43 zł	127,27 zł	Iloczyn taryfy oraz ceny punktu
Odsetek pacjentów	57%	43%	Analiza ekonomiczna Brukina 2023 [32]
Średni koszt osobodnia	545,74 zł		Średnia ważona
Liczba dni	28		Długość cyklu modelu
Koszt całkowity opieki paliatywnej	15 280,78 zł		Iloczyn liczby dni oraz średniego kosztu osobodnia

Koszt czterech tygodni poprzedzających zgon oszacowano na 15 280,78 zł.

3.8. 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.

3.8.1. Użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu

Użyteczności związane z przeżyciem bez progresji przyjęto na podstawie badania BRUIN CLL-321. W badaniu BRUIN CLL-321 pacjenci byli poddani ocenie według kwestionariusz EQ-5D-5L, obejmującej 5 wymiarów (mobilność, samoopieka, codzienne czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja) na 5 poziomach (brak problemu, niewielki problem, umiarkowany problem, poważny problem lub ekstremalny problem). Wyniki uzyskane według kwestionariusza EQ-5D-5L zostały mapowane do użyteczności odpowiadających kwestionariuszowi EQ-5D-3L (EQ-5D-3L index scores). Mapowanie przeprowadzono zgodnie z algorytmem opisanym w publikacji *Hernández 2023* [40].

Użyteczności w stanie po progresji nie mogły zostać oszacowane na podstawie BRUIN CLL-321 ze względu na niewielką liczbę ocen EQ-5D po progresji oraz ze względu na harmonogram oceny EQ-5D po progresji ograniczony do okresu bezpośrednio następującego po progresji (maksymalnie do 28 dni od decyzji o przerwaniu terapii). Wobec powyższego nie była możliwa ocena jakości życia w okresie od progresji choroby do momentu śmierci.

Na potrzeby modelu ekonomicznego dla pirtobrutynibu, przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności [REDACTED] [13]. Przegląd objął przeszukiwanie następujących baz:

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

Dodatkowo, zweryfikowano czy w polskich analizach ekonomicznych dotyczących chorych na CLL, również przedstawiono przeglądy systematyczne użyteczności. Wytyczne AOTMIT wskazują, że użyteczności mogą pochodzić z przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia [1]. Możliwe jest wykorzystanie przeglądu systematycznego wartości użyteczności już opublikowanego. Zgodnie z Wytycznymi AOTMIT, jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności 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. Na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMIT odnaleziono analizy ekonomiczne z 2023 roku, zawierające przeglądy systematyczne użyteczności (Venclyxto 2023 [29], Ibrutinib 2023 [30]).

Jako użyteczność w stanie po progresji choroby przyjęto wartość 0,60. Wartość użyteczności 0,60 pochodzi z publikacji Holzner 2004 [41]. Wartość 0,6 była uwzględniana w wielu analizach efektywności kosztów będących przedmiotem oceny przez NICE: NICE TA561 (NICE, 2019); NICE TA487 (NICE, 2017b); NICE TA429 (NICE, 2017a); NICE TA359 (NICE, 2015) [43, 45, 46, 47]. Również w polskiej analizie ekonomicznej, uwzględniono wartość 0,6 [29].

Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu

Źródło danych	Użyteczność	SE	Rozkład prawdopodobieństwa w PSA	Zakres w deterministycznej analizie wrażliwości	
				minimum	maksimum
Stan modelu: przeżycie bez progresji					
BRUIN-CLL-321			Beta		
Stan modelu: przeżycie po progresji					
Holzner 2004 [41] Użyteczność wykorzystana w analizach: INAR 2023, NICE 2019, NICE 2017b, NICE 2017a, NICE 2015 [29, 43, 45, 46, 47]	0,600	0,060	Beta	0,481	0,714

PSA – probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis); SE – błąd standardowy (ang. standard error).

3.8.2. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wartości obniżenia użyteczności zaczerpnięto z przeglądu systematycznego [13]. Obniżenie ma miejsce jednorazowo w modelu i dotyczy zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3 lub 4, u co najmniej 2% pacjentów w ramieniu pirtobrutynibu lub IRVBR (Tabela 7, Tabela 15). W celu obliczenia całkowitego obniżenia jakości życia poniesionej wraz z wystąpieniem każdego zdarzenia, dla danego zdarzenia niepożądanego wielkość obniżenia użyteczności jest przemnożona przez czas trwania danego zdarzenia niepożądanego (Tabela 16). Czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych z analiz ekonomicznych będących przedmiotem prac brytyjskiej agencji NICE (TA561, TA689 i TA931; 41, 43, 44).

Uwzględniono, że utrata QALY z powodu działań niepożądanych ma miejsce w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 15. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Obniżenie użyteczności	SE	Źródło danych / komentarz
Podwyższony poziom aminotransferazyalaninowej	-0,050	0,010	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA347).
Anemia	-0,090	0,018	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA359).
Niewydolność serca	-0,020	0,004	Przyjmuje się wartość, jak dla nadciśnienia.
COVID-19	-0,220	0,044	Zakłada się, że jest równy infekcjom i inwazjom z NICE 2021 [41] (TA689).
Biegunka	-0,200	0,040	NICE 2021 [41] (opracowanie TA689 w oparciu o wartość z opracowania TA359).
Gorączka neutropeniczna	-0,200	0,040	NICE 2021 [41] (opracowanie TA689 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA359).
Hiperkalemia	-0,020	0,004	Przyjmuje się wartość, jak dla nadciśnienia.
Nadciśnienie	-0,020	0,004	NICE 2023 [44] (opracowanie TA931 na podstawie publikacji Wenier 2016).
Reakcja związana z infuzją	-0,200	0,040	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA344).
Zwiększona liczba limfocytów	-0,108	0,022	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.
Linfopenia	-0,108	0,022	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.
Neutropenia	-0,163	0,033	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 na podstawie publikacji Tolley 2013).
Zmniejszenie liczby neutrofilii	-0,163	0,033	Przyjmuje się wartość, jak dla neutropenii.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	-0,108	0,022	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.
Zapalenie płuc	-0,195	0,039	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 na podstawie publikacji Tolley 2013).

Zdarzenia niepożądane	Obniżenie użyteczności	SE	Źródło danych / komentarz
Małopłytkowość	-0,108	0,022	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA359).
Zmniejszenie liczby białych krwinek	-0,108	0,022	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.

COVID-19 = choroba koronawirusowa 2019; NICE = ang. National Institute for Health and Care Excellence; SE = błąd standardowy (ang. standard error).

Tabela 16. Czas trwania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania [dni]	SE	Źródło danych / komentarz
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	21	4,2	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA347).
Anemia	23	4,6	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA359, zakładało wartość jak dla małopłytkowości).
Niewydolność serca	21	4,2	Przyjmuje się wartość, jak dla nadciśnienia.
COVID-19	14	2,8	Zakłada się, że jest równy infekcjom i inwazjom z NICE 2021 [41] (TA689).
Biegunka	3	0,6	NICE 2021 [41] (opracowanie TA689 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA403).
Gorączka neutropeniczna	4	0,8	NICE 2021 [41] (opracowanie TA689 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA403).
Hiperkalemia	21	4,2	Przyjmuje się wartość, jak dla nadciśnienia.
Nadciśnienie	21	4,2	NICE 2023 [44] (opracowanie TA931).
Reakcja związana z infuzją	4	0,7	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA344).
Zwiększona liczba limfocytów	23	4,6	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.
Linfopenia	23	4,6	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.
Neutropenia	15	3,0	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA305).
Zmniejszenie liczby neutrofilii	15	3,0	Przyjmuje się wartość, jak dla neutropenii.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	23	4,6	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.
Zapalenie płuc	18	3,6	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA359).
Małopłytkowość	23	4,6	NICEA 2019 [43] (opracowanie TA561 w oparciu o wartość z opracowania NICE TA305).
Zmniejszenie liczby białych krwinek	23	4,6	Przyjmuje się wartość, jak dla małopłytkowości.

COVID-19 = choroba koronawirusowa 2019; NICE = ang. National Institute for Health and Care Excellence; SE = błąd standardowy (ang. standard error).

3.9. Założenia w analizie wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia oraz wartości przyjęte do analizy wrażliwości.

Tabela 17. Scenariusz ze analizy wrażliwości

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie podstawowej	Komentarze i uzasadnienia założeń zmian ilości w analizie wrażliwości
Koszt pilotabrutynibu	Zgodnie z wniósłowanymi warunkami	= 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Ramifę pilotabrutynibu i koszt po progresji choroby, tj. koszty kolejnej linii leczenia	Zgodnie z przyjętymi odciekami stosowania terapii w kolejnej linii oraz zgodnie z kosztami jednoliskowymi leków oraz świadczeń związanych z podaniem leków.	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Ramifę IR/BR: koszt po progresji choroby, tj. koszty kolejnej linii leczenia		Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Ubyteczność w stanie przeżyia bez progresji			Przyjęto zakres na poziomie 95% przedziału ufności, przy wartości średniej [] oraz błędzie standardowym [].
Ubyteczność w stanie przeżyia po progresji	0,60	0,481; 0,714	Przyjęto zakres na poziomie 95% przedziału ufności, przy wartości średniej = 0,60 oraz błędzie standardowym = 0,060.
Koszt idetali ilaybu	Zgodnie z kosztami jednoliskowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Odciek pacjentów stosujących schemat BR spośród pacjentów w ramieniu komparatora IR/BR	0,31	= 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszy leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu pilotabrutynibu	Zgodnie z odciekami pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane oraz w oparciu o koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.	= 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszy leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu IR/BR		= 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie podstawowej	Komentarze i uzasadnienie zakresów zmian metod w analizie wrażliwości
Koszt monitorowania w programie lekowym	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszt monitorowania poza programem lekowym	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszt rykusymabiu w schemacie IR	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszt rykusymabiu w schemacie BR	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszty podania leków w schematach po progresji u pacjentów leczonych pirtobutyliną	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszty podania leków w schematach po progresji u pacjentów leczonych IR/BR	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszt podania IR	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszt podania BR	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszt bendamustyny	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Koszt opieki w stanie terminalnym	Zgodnie z kosztami jednostkowym	Koszt = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].
Obliczenie jakości życia związanego z wystąpieniem	Zgodnie z odsetkami użycia z odsetkami jednostkowym	Obliczenie = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy [56].

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie podstawowej	Komentarze i uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii pirtobrutynibem			
Ominięcie jakości życia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii IR/BR	Zgodnie z odcenkami i użyciem zródołami jednostkowymi	Ominięcie = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy[56].
Odstępek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	Zgodnie z odcenkami z badania BRUN CLL-321	Ominięcie = 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej.	Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy[56].
Modelowanie przeżycia bez progresji (PFS)	Modelowanie PFS w oparciu o krzywą parametryczną Weibulla.	Modelowanie PFS w oparciu o krzywe parametryczne: Gompertza, Gamma.	W analizie podstawowej przyjęto krzywą parametryczną najlepiej dopasowaną do krzywych Kaplana-Meiera z najbardziej wiatrygodnym przebiegiem w horyzoncie długookresowym (tj. w okresie ponad 5-letnim). W analizie wrażliwości przyjęto alternatywne krzywe parametryczne dobrze dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z wiatrygodnym przebiegiem w horyzoncie długookresowym (tj. w okresie ponad 5-letnim).
Modelowanie przeżycia całkowitego (OS)	Modelowanie OS w oparciu o krzywą parametryczną Gamma.	Modelowanie PFS w oparciu o krzywe parametryczne: Log-logistyczna, Weibulla.	W analizie podstawowej przyjęto krzywą parametryczną najlepiej dopasowaną do krzywych Kaplana-Meiera z najbardziej wiatrygodnym przebiegiem w horyzoncie długookresowym (tj. w okresie ponad 10-letnim). W analizie wrażliwości przyjęto: • krzywą parametryczną Weibulla jako następną wielkość (według kryterium wiatrygodności prognozy w horyzoncie długookresowym) spośród najodpowiedniejszych krzywych; • krzywą log-logistyczną, jako przykład krzywej parametrycznej wskazującej na znacznie wyższe przeżycia całkowite (w porównaniu z krzywą parametryczną Gamma) w horyzoncie długookresowym.
Hazard względny dla przeżycia całkowitego; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	HR = 0, 776	1. HR = 0,475 2. HR = XXXXXXXXXX 3. HR = XXXXXXXXXX	W analizie wrażliwości przyjęto: 1. hazard względny dla OS równy hazardowi względnemu dla PFS; 2. hazard względny dla OS równy lewemu zakresowi z przedziału ufności dla HR OS;

4. Parametry modelu ekonomicznego; porównanie pirtobrutynib vs schematy oparte na wenetoklaksie

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania schematów opartych na wenetoklaksie przyjęto następujące założenia:

1. Charakterystykę wyjściową pacjentów, krzywą przeżycia całkowitego, krzywą przeżycia bez progresji, dane o występowaniu zdarzeń niepożądanych, przyjęto jak dla pirtobrutynibu.

W analizie klinicznej wskazano na porównywalną skuteczność pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w monoterapii w subpopulacji pacjentów nie leczonych uprzednio wenetoklaksem [7].

W analizie klinicznej, nie odnaleziono danych dotyczących efektywności wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem [7]. Wobec powyższego w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono zestawienie kosztów pirtobrutynibu oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem. Zestawienie kosztów przeprowadzono w oparciu o przyjęcie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji przyjęto jak dla pirtobrutynibu. Przyjęcie analogicznych założeń dotyczących przeżycia pozwoliło na porównanie kosztów w średnim okresie terapii wspólnym dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie, bez przyjmowania arbitralnego horyzontu czasowego, np. równego 1 cykl terapii, 1 miesiąc czy 1 rok.

Podsumowując, dla schematów opartych na wenetoklaksie wykorzystano modelowanie dla pirtobrutynibu z odpowiednią modyfikacją danych wejściowych dotyczących kosztów i zużycia zasobów.

2. Koszty jednostkowe przyjęto zgodnie z danymi opisanymi w rozdziale 3.7 (od strony 23.)
3. Dawkowanie schematów opartych na wenetoklaksie przyjęto zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową [11].

Dawkowanie: wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem

Wenetoklaks: Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:

- Tydzień 1 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 2 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 3 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 4 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 5 i kolejne – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.

Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1. dniu 1. cyklu.

Rytuksymab: Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miaroczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa

rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.

Dawkowanie: wenetoklaks w monoterapii

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:

- Tydzień 1 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 2 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 3 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 4 – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.
- Tydzień 5 i kolejne – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.

4. Koszty leczenia po progresji u pacjentów leczonych schematami opartymi na wenetoklaksie

5. Wyniki analizy ekonomicznej: pirtobrutynib vs IR/BR

5.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Tabela 18 przedstawia koszty i efekty zdrowotne stosowania porównywanych technologii, obliczone w modelu.

Tabela 18. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

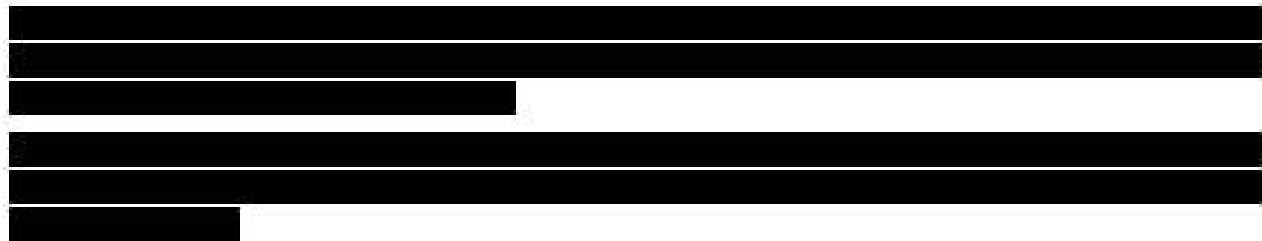
Parametr	Pirtobrutynib	IR/BR	Różnica
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych; wartości zdyskontowane			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)			
QALY w stanie „Przeżycie bez progresji”, w tym:			
QALY przed progresją lub zgonem			
QALY wynikające z obniżenia jakości życia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych			
QALY w stanie „Przeżycie po progresji”			
QALY łącznie			
Liczba lat życia			
Lata życia w stanie „Przeżycie bez progresji			
Lata życia w stanie „Przeżycie po progresji”			
Lata życia łącznie			
Zestawienie kosztów, wariant z RSS dla pirtobrutynibu; wartości zdyskontowane			
Stan „Przeżycie bez progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			
Stan „Zgon”			
Koszty związane z opieką terminalną			
Koszty łącznie			
Całkowite koszty			

Parametr	Pirotobrutynib	IR/BR	Różnica
Zestawienie kosztów, wariant bez RSS dla pirotobrutynibu			
Stan „Przeżył bez progresji”			
Koszt leków	██████	██████	██████
Koszty podania leków	██	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████
Stan „Przeżył po progresji”			
Koszt leków	██████	██████	██████
Koszty podania leków	████	████	████
Koszty monitorowania	██████	██████	████
Koszty łącznie	██████	██████	██████
Stan „Zgon”			
Koszty związane z opieką terminalną	██████	██████	████
Koszty łącznie			
Całkowite koszty	██████	██████	██████

5.2. Wyniki analizy użyteczności kosztów

5.2.1. Analiza podstawowa; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

Tabela 19 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania pirtobrutynib vs IR/BRL.



Wykres 2. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu



Tabela 20 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania pirtobrutynib vs IR/BR, w wariancie z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu.

Tabela 20. Wyniki deterministycznego i zwyrodniałego porównania pirobrutyny vs IR/BR: wariant z uwzględnieniem RŚS dla pirobrutyny.

[illegible]

5.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

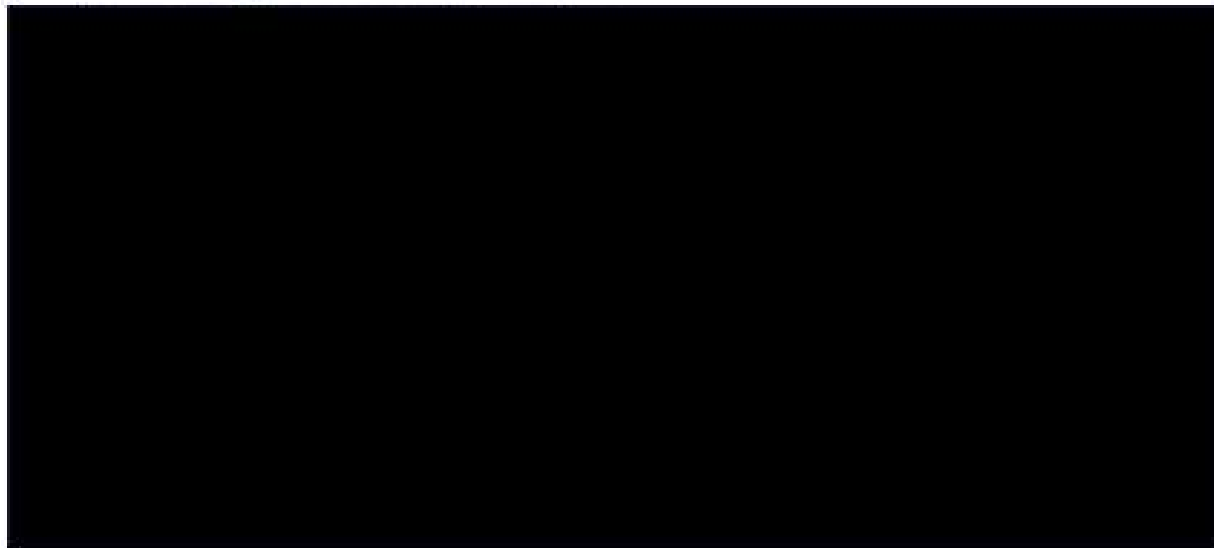
Niepewność oszacowań oceniono poprzez przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości, obejmującej 1 000 symulacji z losowymi wartościami parametrów modelu. Tabela 21, Wykres 3 oraz Wykres 4 przedstawiają wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.



Tabela 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

Parametr	Koszty całkowite [PLN]	Lata życia skorygowane o jakość [QALY]
Wariant z RSS dla pirtobrutynibu		
Pirtobrutynib		
IR/BR		
Różnica		
ICUR / ICER		
Prawdopodobieństwo, że pirtobrutynib jest kosztowo-efektywny przy progu opłacalności 244 821 zł/QALY		
Wariant z RSS dla pirtobrutynibu		
Pirtobrutynib		
IR/BR		
Różnica		
ICUR / ICER		
Prawdopodobieństwo, że pirtobrutynib jest kosztowo-efektywny przy progu opłacalności 244 821 zł/QALY		

Wykres 3. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu



Wykres 4. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu



6. Wyniki analizy ekonomicznej: pirtobrutynib oraz schematy oparte na wenetoklaksie

6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Tabela 18 przedstawia koszty i efekty zdrowotne stosowania porównywanych technologii, obliczone w modelu.

Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie

Parametr	Pirtobrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych; wartości zdyskontowane			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]			
QALY w stanie „Przeżycie bez progresji”, w tym:			
QALY przed progresją lub zgonem			
QALY wynikające z obniżenia jakości życia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych			
QALY w stanie „Przeżycie po progresji”			
QALY łącznie			
Liczba lat życia			
Lata życia w stanie „Przeżycie bez progresji			
Lata życia w stanie „Przeżycie po progresji”			
Lata życia łącznie			
Zestawienie kosztów, wariant z RSS dla pirtobrutynibu; wartości zdyskontowane			
Stan „Przeżycie bez progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			
Stan „Zgon”			

Parametr	Pirtobrutynib	Wenetoklaks w monoterapii	Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem
Koszty związane z opieką terminalną			
Koszty łączne			
Całkowite koszty			
Zestawienie kosztów, wariant bez RSS dla pirtobrutynibu			
Stan „Przeżycie bez progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
Koszty łączne			
Stan „Przeżycie po progresji”			
Koszt leków			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania			
Koszty łączne			
Stan „Zgon”			
Koszty związane z opieką terminalną			
Koszty łączne			
Całkowite koszty			

6.2. Wyniki analizy dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie

6.2.1. Analiza podstawowa dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie

Tabela 23 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie.

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie

Parametr	Koszty całkowite [PLN]
Wariant z RSS dla pirtobrutynibu	
Pirtobrutynib	
Wenetoklaks w monoterapii	
Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem	
Wyniki inkrementalne dla porównania pirtobrutynib vs wenetoklaks w monoterapii	
Różnica	
Cena prógowa: cena hurtowa brutto	
Cena prógowa: cena zbytu netto	
Wariant bez RSS dla pirtobrutynibu	
Pirtobrutynib	
Wenetoklaks w monoterapii	
Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem	
Wyniki inkrementalne dla porównania pirtobrutynib vs wenetoklaks w monoterapii	
Różnica	
Cena prógowa: cena hurtowa brutto	
Cena prógowa: cena zbytu netto	

6.2.2. Deterministyczna analiza wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie

Tabela 24 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie.

Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklakście.

Wariant analizy	Porównanie pirtobrutynibu vs wenetoklaśa w monoterapii			Zestawienie kosztów	
	Koszty (PLN)			Cena progowa CZN (PLN)	Wenetoklaśa w skojarzeniu z rytukymabem
	Pirtobrutynib	Wenetoklaśa w monoterapii	Różnica		
Wariant z RSS dla pirtobrutynibu					
Analiza podstawowa					
PFS = krzywa parametryczna Gompertza					
PFS = krzywa parametryczna Gamma					
Horyzont czasowy: 15 lat					
Horyzont czasowy: 10 lat					
Stopa dyskontowa: koszty 0%					
Wariant bez RSS dla pirtobrutynibu					
Analiza podstawowa					
PFS = krzywa parametryczna Gompertza					
PFS = krzywa parametryczna Gamma					
Horyzont czasowy: 15 lat					
Horyzont czasowy: 10 lat					
Stopa dyskontowa: koszty 0%					

7. Dyskusja i ograniczenia

Porównanie pirtobrutynib vs schematy leczenia oparte na wenetoklakście

Głównym ograniczeniem jest brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej dla pirtobrutynibu w porównaniu ze schematami opartymi na wenetoklakście. Ograniczenie to wynika z braku badań oceniających schematy oparte na wenetoklakście w pełnej populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem BTK.

W analizie klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklakstu w skojarzeniu z rytuksymabem leczonych wcześniej inhibitorem BTK [7]. Wobec powyższego w analizie ekonomicznej możliwe było jedynie zestawienie kosztów pirtobrutynibu oraz wenetoklakstu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Dla porównania z wenetoklaksem w monoterapii można było przyjąć brak różnic w skuteczności pomiędzy pirtobrutynibem i wenetoklaksem w monoterapii. Brak różnic wynikał jednak z przedstawionych w analizie klinicznej wyników porównania z odrębnych ramion z badań klinicznych bez wspólnego komparatora, przy czym porównanie objęło subpopulację nie leczoną uprzednio wenetoklaksem, a w ramieniu wenetoklakstu byli pacjenci po uprzednim stosowaniu ibrutinibu [7]. Wykazano numeryczną przewagę pirtobrutynibu w ocenie przeżycia całkowitego, jednak różnica nie była istotna statystycznie (hazard względny = 0,64; 95% CI: 0,25; 1,67; $p=0,34$). Wobec powyższego zasadne było przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów dla porównania pirtobrutynib vs wenetoklakst w monoterapii. Jednak należy mieć na uwadze, że analiza minimalizacji kosztów dotyczyła jedynie subpopulacji pacjentów nie leczonych uprzednio wenetoklaksem.

Dla każdego schematu opartego na wenetoklakście modelowano koszty (oraz wyniki zdrowotne) w oparciu o przyjęcie skuteczności i bezpieczeństwa dla wenetoklakstu w skojarzeniu z rytuksymabem na poziomie danych dla pirtobrutynibu. Przyjęcie analogicznych założeń dotyczących przeżycia pozwoliło na porównanie kosztów w średnim okresie terapii wspólnym dla pirtobrutynibu oraz wenetoklakstu bez przyjmowania arbitralnego horyzontu czasowego, np. równego 1 cykl terapii, 1 miesiąc czy 1 rok.

Porównanie pirtobrutynib vs terapia standardowa (IR/BR)

Plan badania BRUIN CLL-321 pozwolił odnieść maksymalne korzyści uczestnikom losowo przydzielonym do ramienia komparatora, ponieważ większość uczestników (75,86% uprawnionych) po progresji choroby przeszła na leczenie pirtobrutynibem. Jednak w związku z powyższym plan badania utrudniał przeprowadzanie bezstronnych analiz przeżycia całkowitego (OS) i wpłynął na dostępne dane dotyczące informacji o następnych terapiach po progresji. Zastosowano metodę korekty oceny przeżycia całkowitego w oparciu o opisane w literaturze i ogólnie akceptowane metody korekty ze względu na czynnik crossover, co pozwoliło przeprowadzić ocenę przeżycia całkowitego z wykluczeniem czynnika crossover.

- W wariancie bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu, końcowe wyniki inkrementalne wyniosły 661 852 zł/QALY oraz 482 216 zł/LY.

- W deterministycznej analizie wrażliwość

Jednak należy wskazać, że populacja pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej leczona kowalencyjnym inhibitorem kinazy Brutona (BTKi), która miałaby zostać objęta leczeniem produktem leczniczym Jaypirca, stanowi grupę o istotnie ograniczonych opcjach terapeutycznych. Obecnie, w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce, brak jest dostępu do innych niekowalencyjnych inhibitorów

BTK — klasy leków, którą reprezentuje pirtobrutynib. Z tego względu stosowanie pirtobrutynibu wypełniłoby istotną lukę terapeutyczną w leczeniu nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej. Co istotne, pirtobrutynib jest jedynym niekowsalencyjnym inhibitorem BTK, dla którego wykazano wyższą skuteczność względem standardowo zalecanych opcji terapeutycznych w populacji pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami BTK, w ramach randomizowanego badania klinicznego (RCT).

9. 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, dostęp dnia 29.10.2025.
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>, dostęp dnia 29.10.2025.
3. 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>, dostęp dnia 29.10.2025.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r>, dostęp dnia 29.10.2025.
5. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Jaypirca, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jaypirca-spar-product-information_pl.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.

9. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, Grzasko N, Follows G, Mátrai Z, Sanna A, Qiu L, Feng R, Hua VM, Jurczak W, Ritgen M, Yi S, Bosch F, Coombs CC, Bao K, Patel V, Liu B, Compte L, Guntur A, Wang DY, Hill M, Leow CC, Ghia P, Barr PM. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idoalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUN CLL-321). *J Clin Oncol*. 2025 Aug;43(22):2538-2549. doi: 10.1200/JCO-25-00166. Epub 2025 Jun 6. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Aug 10;43(23):2658. doi: 10.1200/JCO-25-01356. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Sep;43(25):2841. doi: 10.1200/JCO-25-01700. PMID: 40479620; PMCID: PMC12288890.
10. 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-pozlomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3-281.12.html>, dostęp dnia 29.10.2025.
11. Program lekowy B.79. „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)” Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.
12. Projekt programu lekowego dla pirtobrutynib w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Projekt niepublikowany.
13. [REDACTED]

14. NICE Decision Support Unit. University of Sheffield. Technical Support Documents: Full list, 2025. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>. Accessed 12 May 2025..
15. 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>, .
16. NICE Decision Support Unit. Technical support document 21: Flexible methods for survival analysis. <https://sheffield.ac.uk/media/34188/download?attachment>, dostęp dnia 29.10.2025.
17. Deng L, Hsu CY, Shyr Y. Power and sample sizes estimation in clinical trials with treatment switching in intention-to-treat analysis: a simulation study. BMC Med Res Methodol. 2023 Feb 23;23(1):49. doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s12874-023-01864-1>, dostęp dnia 29.10.2025.
18. NICE Decision Support Unit. Technical support document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. <https://sheffield.ac.uk/media/34229/download?attachment>, dostęp dnia 29.10.2025.
19. NICE Decision Support Unit. Technical support document 24: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching [Update of TSD16]. <https://sheffield.ac.uk/media/65536/download?attachment>, dostęp dnia 29.10.2025.
20. GUS. Trwanie życia w 2024 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-219.html>, dostęp dnia 29.10.2025.
21. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dcl8827.html>, dostęp dnia 29.10.2025.
22. Załącznik IV.3.2 do Uchwały Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025zv.6694.html>, dostęp dnia 29.10.2025.
23. Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8738.html>, dostęp dnia 29.10.2025.
24. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe. Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r.
25. Katalog świadczeń podstawowych. Załącznik Nr 1e do zarządzenia Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r.
26. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 1i do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r.
27. Katalog świadczeń wspomagających. Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r.
28. Narodowy Fundusz Zdrowia. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>, dostęp dnia 29.10.2025.
29. Instytut Arcana, Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaksa) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) - analiza ekonomiczna. Kraków, maj 2023 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/042/AW/42_AW_OT.423.1.16.2023_Venclyxto_AE.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.
30. Healthquest. Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2023 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/040/AW/40_AW_OT.423.1.13.2023_Imbruvica_CLI_AE.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.
31. Balversa® (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w neresekcyjnym 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_BEQPTB.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.

32. HTA Consulting. ANALIZA EKONOMICZNA. LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ Z WYKORZYSTANIEM ZANUBRUTYNIBU (BRUKINSA®). Wersja 1.0. https://bip.ortm.gov.pl/assets/files/zlacenja_mz/2023/041/AW/41_AW_OT_423.1.15.2023_Brukinsa_AE.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.
33. Katalog Świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r.
34. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Zydelig (idelalizyb). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zydelle-epar-product-information_pl.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.
35. Badoix, X.C., Keating, M.J., Wang, X., O'Brien, S.M., Ferrajoli, A., Faderl, S., Burger, J., Koller, C., Lerner, S., Kantarjian, H., Wierda, W.G., 2011. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 117, 3016–3024. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304683>
36. Wierda, W. et al. Chemotherapy With Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *JCO* 23, 4070–4078(2005). DOI:10.1200/JCO.2005.12.516..
37. Załącznik Nr 1a do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.
38. Katalog produktów odrębnych. Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.
39. HTA Consulting. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET. LINTENCITY (MARIBAWIR) W LECZENIU ZAKAŻENIA WIRUSEM CYTOMEGALII U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPNIENIU NARZĄDU ŁITEGO LUB KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH. Wersja 3.0. Kraków – październik 2023. https://bip.ortm.gov.pl/assets/files/zlacenja_mz/2024/105/AW/105_AW_OT_423.1.40.2024_Lintencity_BIA.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.
40. Hernández Alava M, Pudney S, Walloo A. Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK population study. *Pharmacoeconomics*. 2023 Feb;41(2):199–207. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s40273-022-01218-7>.
41. Holzner B, Kammler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterwieser B, Grell R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur J Haematol*. 2004 Jun;72(5):381–9. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00233.x>.
42. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA689]. 21 April 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689>, dostęp dnia 29.10.2025.
43. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia [TA561]. 27 February 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561>, dostęp dnia 29.10.2025.
44. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE Technology appraisal guidance [TA931]. 22 November 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931>, dostęp dnia 29.10.2025.
45. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA487]. 8 November 2017 2017b. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487>, dostęp dnia 29.10.2025.
46. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation [TA429]. 25 January 2017a. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>, dostęp dnia 29.10.2025.
47. NICE. National Institute of Health and Care Excellence. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA359]. 28 October 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/chapter/3-The-companys-submission>, dostęp dnia 29.10.2025.
48. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE Technology appraisal guidance [TA931]. 22 November 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931>, dostęp dnia 29.10.2025.
49. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-umowach>, dostęp dnia 15.10.2025.

50. POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny. Nr 1 (34). 2025. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2025_www.pdf, dostęp dnia 29.10.2025.
51. Hus I, Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 roku — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL [Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologyists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025], Acta Haematol Pol 2025, https://journals.viamedica.pl/hematologia_educacja/article/view/106710, dostęp dnia 29.10.2025.
52. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacja o liczbie pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową leczonych w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. Dane niepublikowane, udostępnione na prośbę Spółki Instytut Arcana Sp. z o.o. Lipiec-sierpień 2025 roku.

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
Tabela 2. Podsumowanie strategii analitycznej	14
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym	17
Tabela 4. Hazardy względne (HR) wynikające z modeli Coxa dla metod nieskorygowanej, IPCW i dwuetapowej odnośnie oceny przeżycia całkowitego (OS)	20
Tabela 5. Przeżycie całkowite (OS): statystyki jakości dopasowania krzywych parametrycznych	21
Tabela 6. Przeżycie bez progresji (PFS): statystyki jakości dopasowania krzywych parametrycznych	21
Tabela 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4.	22
Tabela 8. Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w terapii chorych na CLL	24
Tabela 9. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków	25
Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką w przebiegu terapii chorych na CLL	25
Tabela 11. Koszty monitorowania stanu pacjenta w ramach najlepszej opieki wspomagającej (BSC)	27
Tabela 12. Terapie po progresji choroby: odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami przeciwnowotworowymi i czas trwania leczenia	27
Tabela 13. Kalkulacja kosztu opieki w stanie terminalnym	29
Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	31
Tabela 15. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	32
Tabela 16. Czas trwania zdarzeń niepożądanych	33
Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości	34
Tabela 18. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	40
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	42
Tabela 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu.	44
Tabela 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR	47
Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie	49
Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie	51
Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla pirtobrutynibu oraz schematów opartych na wenetoklaksie.	52
Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu.	64
Tabela 26. Przeżycie całkowite: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia	72

Tabela 27. Przeżycie bez progresji: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia.....	78
Tabela 28. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	79
Tabela 29. Wycena monetarna punktów rozliczeniowych według Informatora o umowach NFZ	80
Tabela 30. Kwoty refundacji za substancje czynne według danych NFZ	82
Tabela 31. Ceny substancji czynnych według przetargów.....	82
Tabela 32. Koszt jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.....	85
Tabela 33. Schematy dawkowania terapii	87
Tabela 34. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych – część diagnostyczna – procedura przeszczepienia.....	89
Tabela 35. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	90
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib	90

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu.....	15
Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – oceniana interwencja.....	91

Spis wykresów

Wykres 1. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (BRUIN CLL 321).....	18
Wykres 2. Diagram tomado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu.....	43
Wykres 3. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant z uwzględnieniem RSS dla pirtobrutynibu	48
Wykres 4. Krzywa akceptowalności: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu	48
Wykres 5. Diagram tomado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu	63
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz wszystkie dopasowane krzywe parametryczne.....	67
Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne Gamma.....	68
Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne Weibulla	68
Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne log-normlane	69
Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne log-logistyczne	69
Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne Gompertza	70
Wykres 12. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne typu Spłine k =1.....	70
Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne typu Spłine k =2.....	71

Wykres 14. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne typu Spline $k = 3$	71
Wykres 15. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne uogólniona Gamma...	72
Wykres 16. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz wszystkie dopasowane krzywe parametryczne	73
Wykres 17. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji o oraz krzywe parametryczne Weibulla.....	74
Wykres 18. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne log-normlane	74
Wykres 19. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne log-logistyczne	75
Wykres 20. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne Gompertza	75
Wykres 21. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne Gamma.....	76
Wykres 22. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne typu Spline $k = 1$	76
Wykres 23. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne typu Spline $k = 2$	77
Wykres 24. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne typu Spline $k = 3$	77
Wykres 25. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne uogólniona Gamma..	78

11. Załączniki

11.1. Wyniki analizy ekonomicznej: szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR

Wykres 5 przedstawia diagram tornado obrazujący wyniki dla dziesięciu parametrów o największym wpływie na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wariancie bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu.

Wykres 5. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie pirtobrutynib vs IR/BR; wariancie bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu

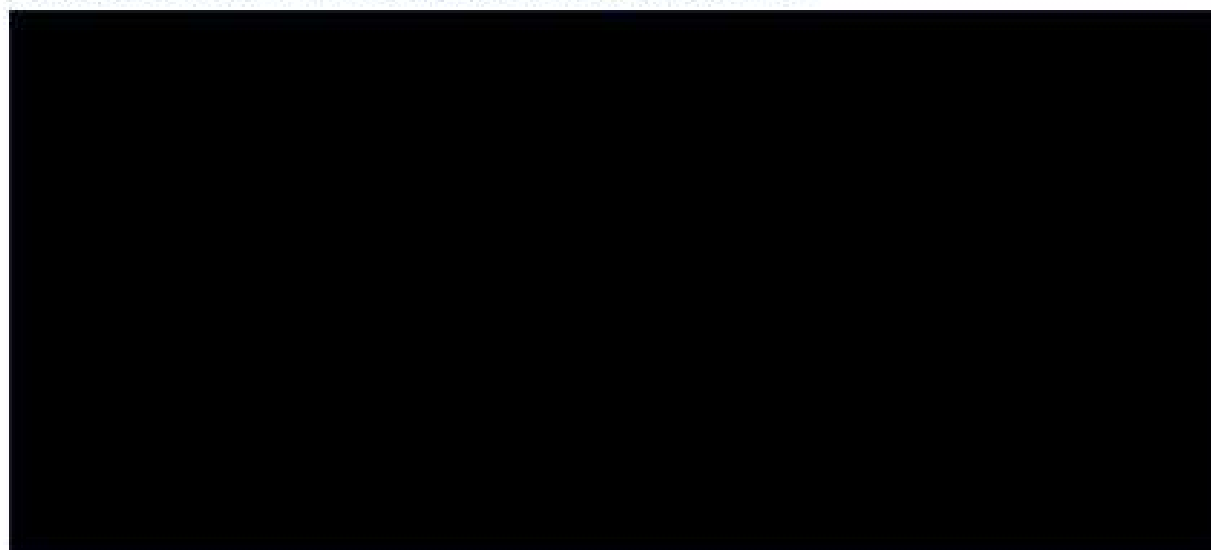


Tabela 25 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania pirtobrutynib vs IR/BR, w wariancie bez uwzględnienia RSS dla pirtobrutynibu.

Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie pilotabruyrib vs IRV BR; wariant bez uwzględnienia RSS dla pilotabruyribu.

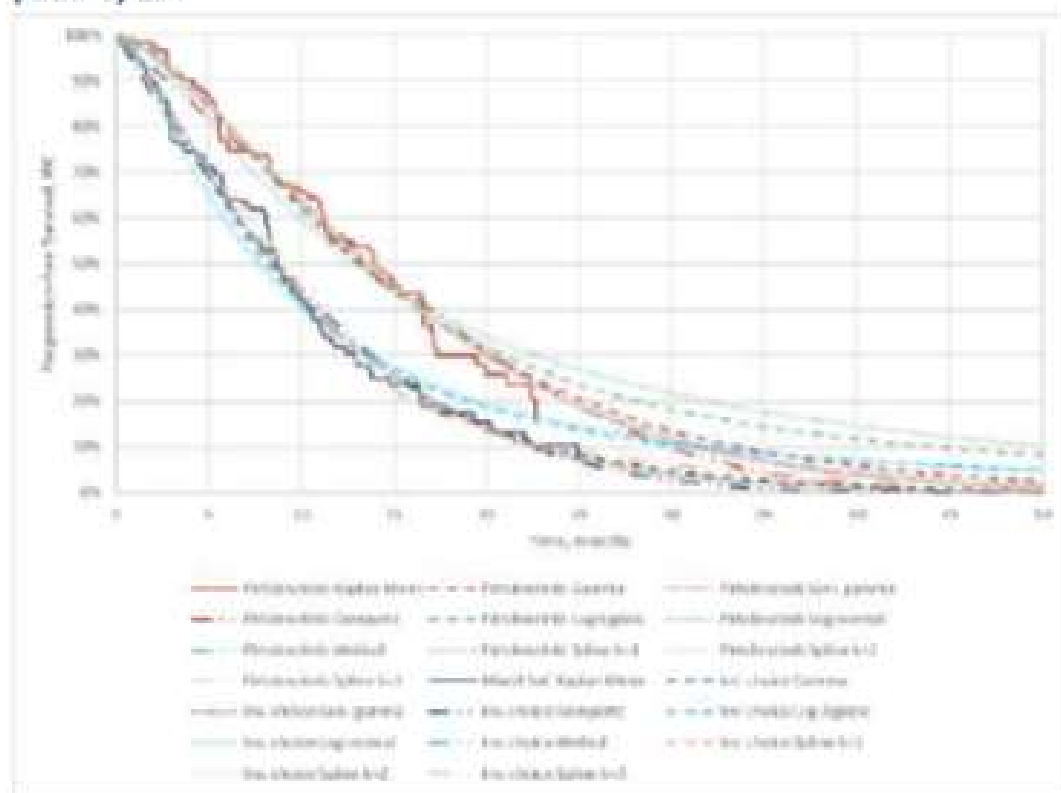
Warianty analizy	Wyniki przy założeniu wartości parametrów								Wyniki przy założeniu wartości parametrów					
	Interwencja				Komparator				Główna prognoza QALY (PUN)		Interwencja		Komparator	
	Koszt (PUN)		Efekt (QALY)		Koszt (PUN)		Efekt (QALY)		QALY (PUN/QALY)	Główna prognoza QALY (PUN)	Koszt (PUN)	Efekt (QALY)	Koszt (PUN)	Efekt (QALY)
Analiza podstawowa									661 652					661 652
									336 437					664 267
									664 133					436 672
									648 137					763 948
									660 666					763 938
									708 132					632 655
									666 666					636 666
									632 652					660 663
									661 119					643 645
									664 763					666 621
									666 647					664 767
									666 376					664 328
									666 636					666 666
									666 218					666 466
									666 619					666 666
									662 769					666 615
									662 774					666 666

Wariant analizy	Wyniki przy minimalnej wartości parametru						Wyniki przy maksymalnej wartości parametru					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Costa programu CZM [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Costa programu CZM [PLN]
	Koszy [PLN]	Efekt [QALY]	Koszy [PLN]	Efekt [QALY]			Koszy [PLN]	Efekt [QALY]	Koszy [PLN]	Efekt [QALY]		
Analiza podstawowa					661 862						661 862	
					662 632						661 872	
					662 662						661 943	
					662 690						661 204	
					661 233						662 482	
					661 233						662 471	
					662 461						661 243	
					662 439						661 266	
					662 309						661 386	
					662 662						661 862	
					662 640						661 864	
					661 740						661 964	
					661 768						661 948	
					634 886						-	-
					656 387						-	-
					679 764						-	-
					746 796						-	-

Wariant analizy	Wyniki przy minimalnej wartości parametru						Wyniki przy maksymalnej wartości parametru					
	Interwencja			Comparator			Interwencja			Comparator		
	Koszy (PLN)	Effekty (QALY)	ICUR (PLN/QALY)	Koszy (PLN)	Effekty (QALY)	Costa programu CZM (PLN)	Koszy (PLN)	Effekty (QALY)	ICUR (PLN/QALY)	Koszy (PLN)	Effekty (QALY)	Costa programu CZM (PLN)
Analiza podstawowa	██████████	██████████	641 862	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	641 862	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	647 461	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•
██████████	██████████	██████████	642 277	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•
██████████	██████████	██████████	641 465	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•
██████████	██████████	██████████	756 015	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•
██████████	██████████	██████████	636 250	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•
██████████	██████████	██████████	656 424	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•
██████████	██████████	██████████	707 664	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•
██████████	██████████	██████████	636 617	██████████	██████████	██████████	•	•	•	•	•	•

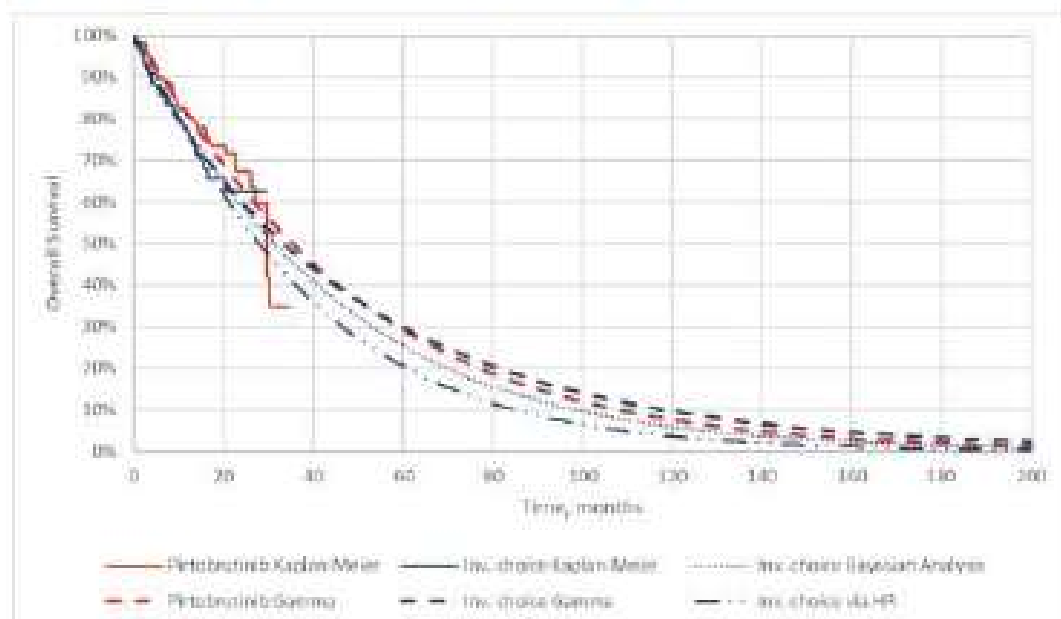
11.2. Przeżycie całkowite: wykresy dopasowania krzywych parametrycznych

Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz wszystkie dopasowane krzywe parametryczne



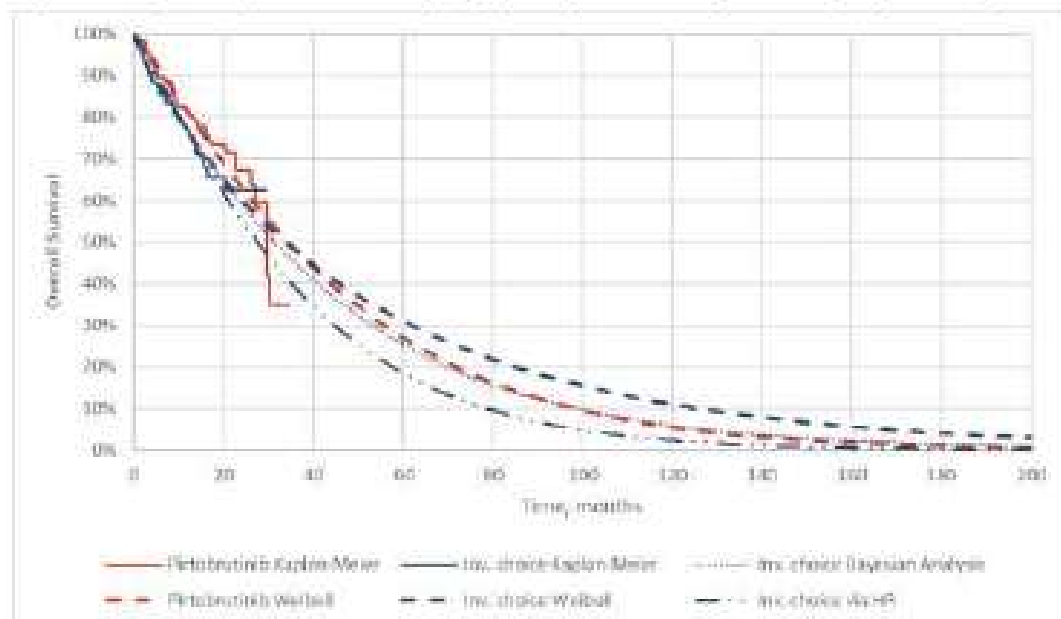
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); k = węży; SOC = standard opieki.

Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne Gamma



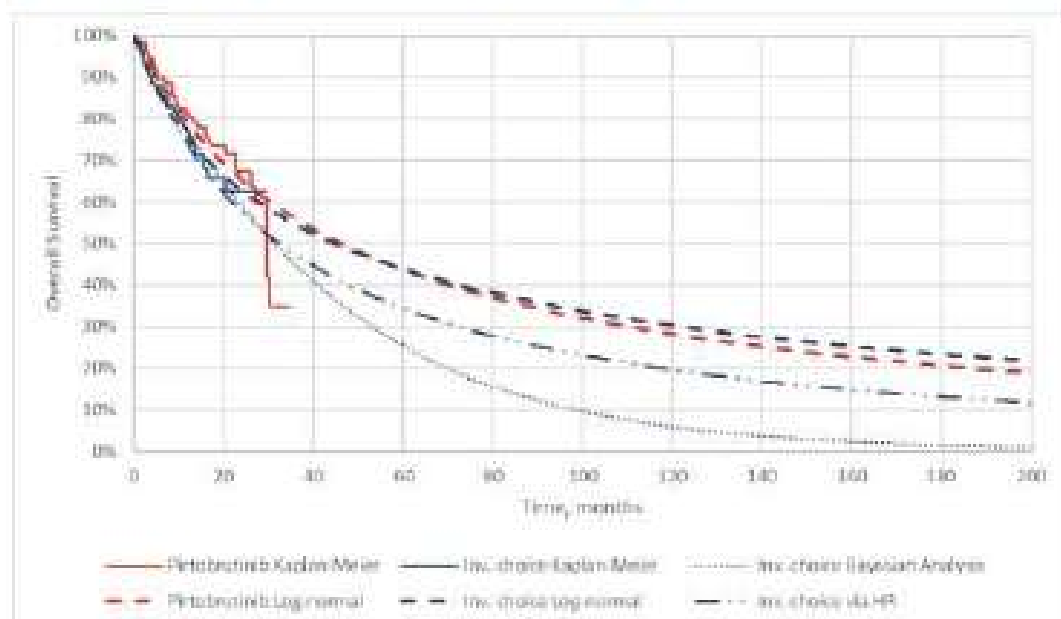
cBTKI = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne Weibulla



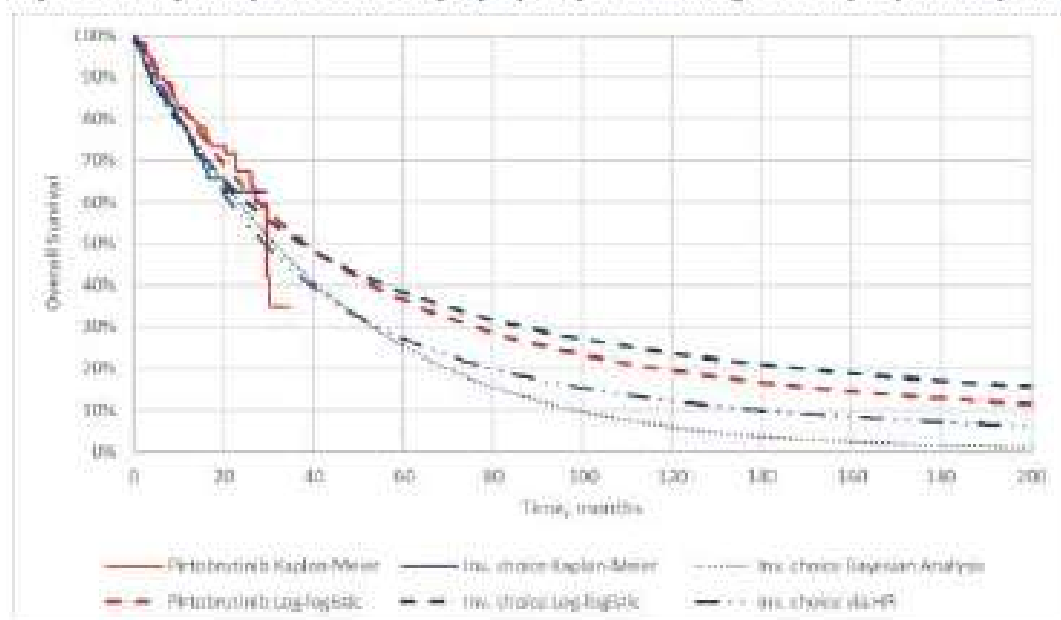
cBTKI = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne log-normlane



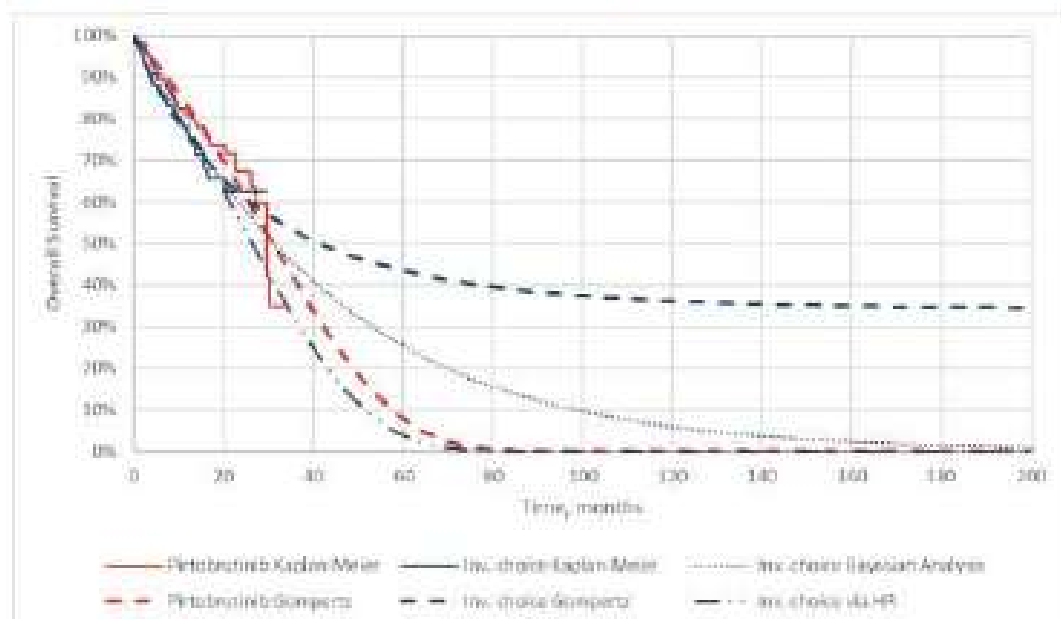
cBTKI = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne log-logistyczne



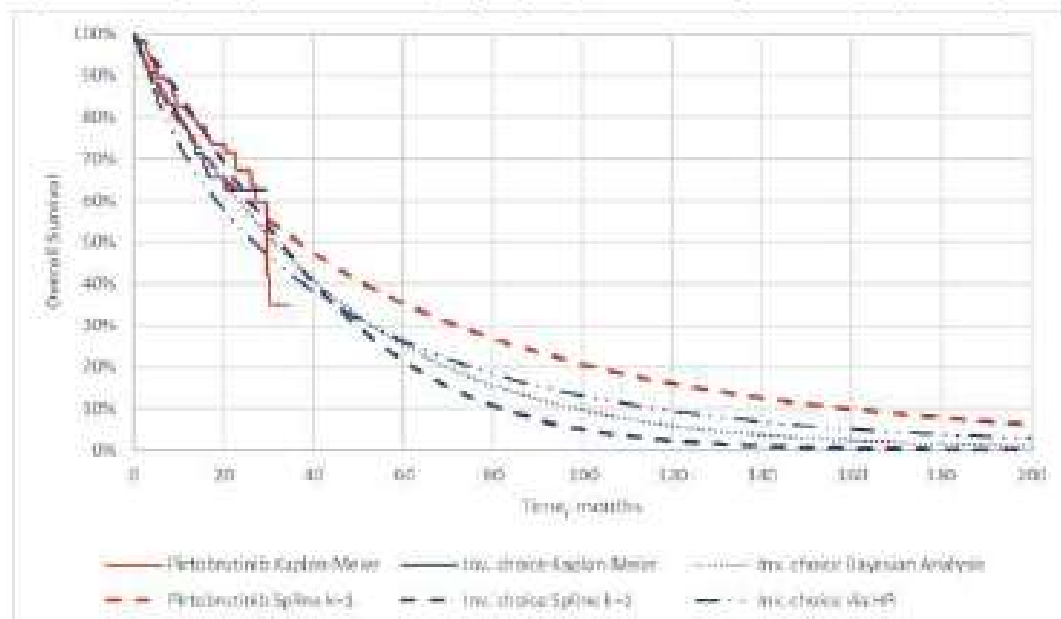
cBTKI = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 11. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne Gompertza



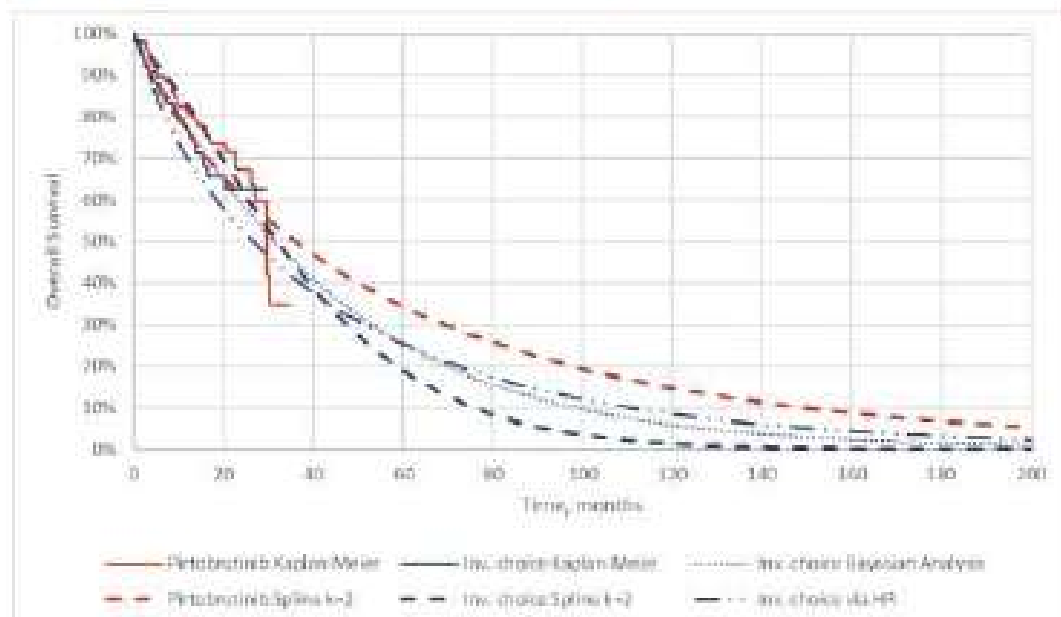
cBTK = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 12. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne typu Spline $k=1$



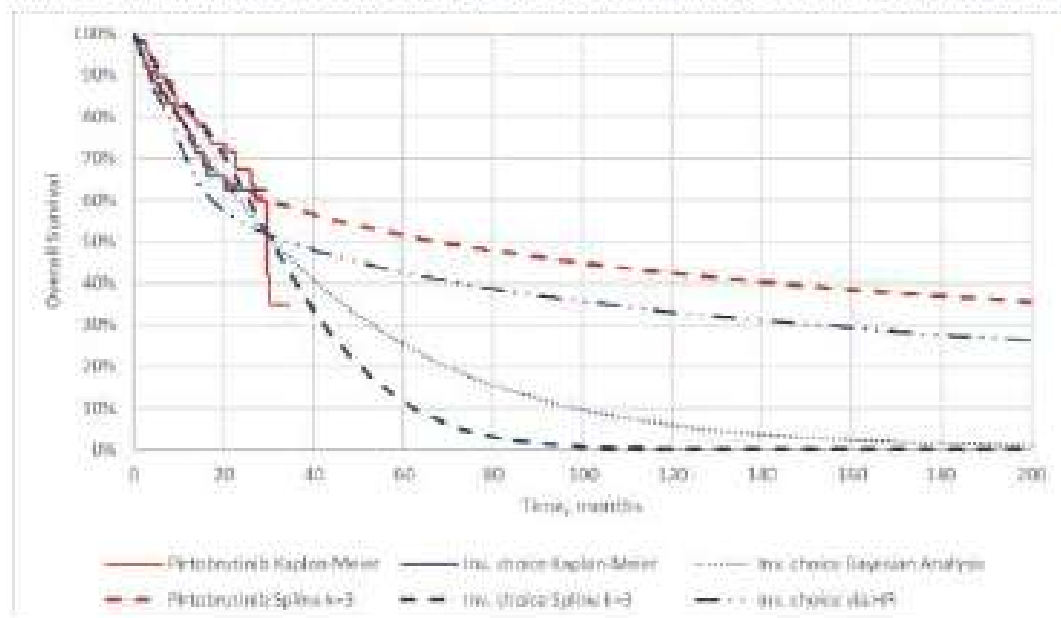
cBTK = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); $k=1$ = węzły.

Wykres 13. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne typu Spline k=2



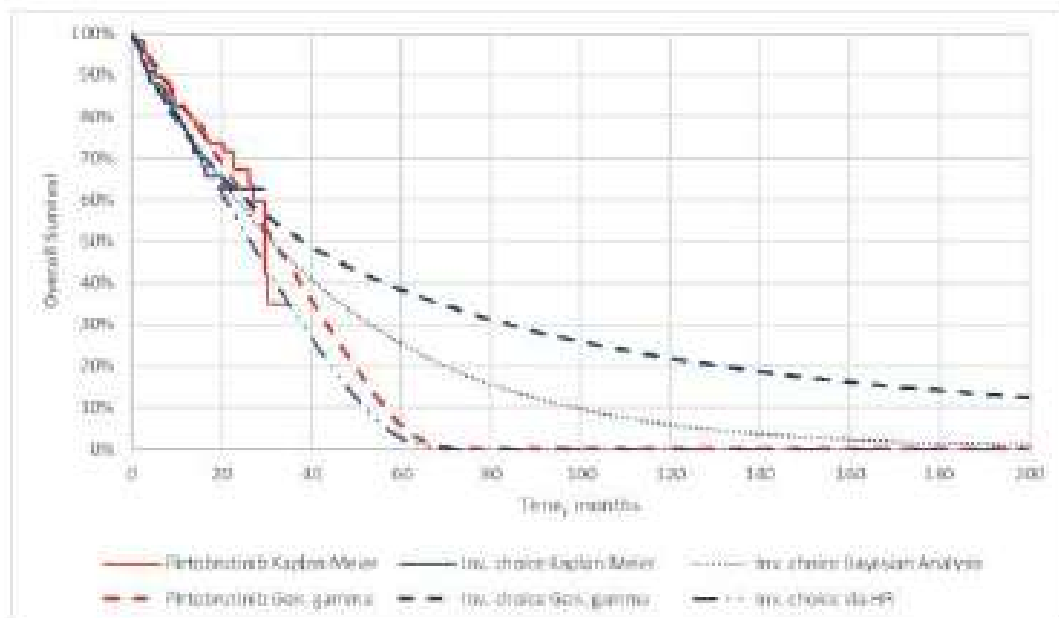
cBTKI = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); k = węzły.

Wykres 14. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne typu Spline k=3



cBTKI = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); k = węzły.

Wykres 15. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego oraz krzywe parametryczne uogólnione Gamma



cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

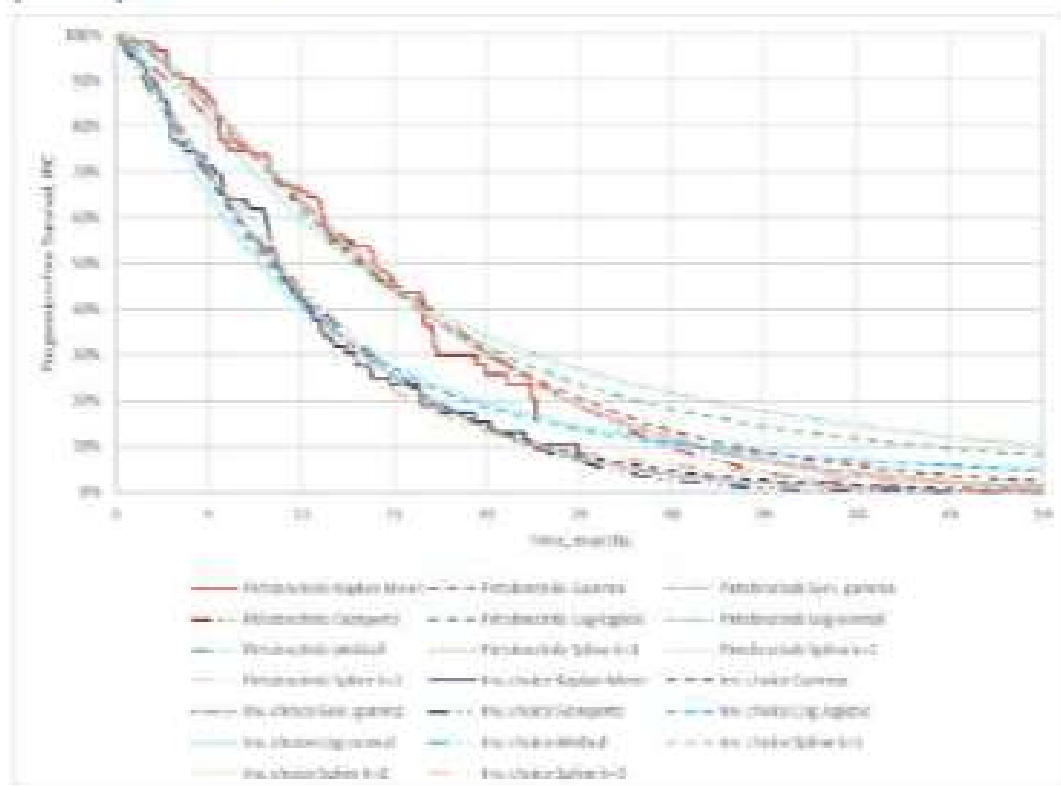
11.3. Przeżycie całkowite: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia

Tabela 26. Przeżycie całkowite: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia

	0-20	20-40	40-60	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180	180-200
Pirtobrutynib Kaplan-Meier	100%	95%	85%	75%	65%	55%	45%	35%	25%	15%
Inv. choice Kaplan-Meier	100%	90%	75%	60%	45%	30%	15%	5%	2%	0%
Inv. choice Bayesian Analysis	100%	90%	75%	60%	45%	30%	15%	5%	2%	0%
Pirtobrutynib GOS, gamma	100%	95%	85%	75%	65%	55%	45%	35%	25%	15%
Inv. choice GOS, gamma	100%	90%	75%	60%	45%	30%	15%	5%	2%	0%
Inv. choice sta-HR	100%	90%	75%	60%	45%	30%	15%	5%	2%	0%

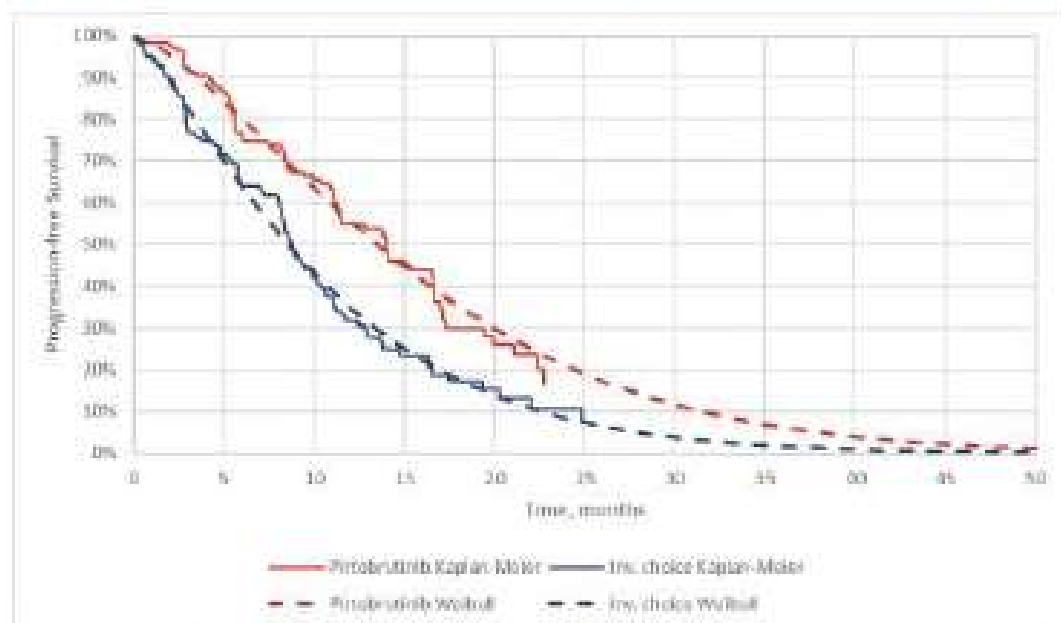
11.4. Przeżycie bez progresji: wykresy dopasowania krzywych parametrycznych

Wykres 16. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz wszystkie dopasowane krzywe parametryczne



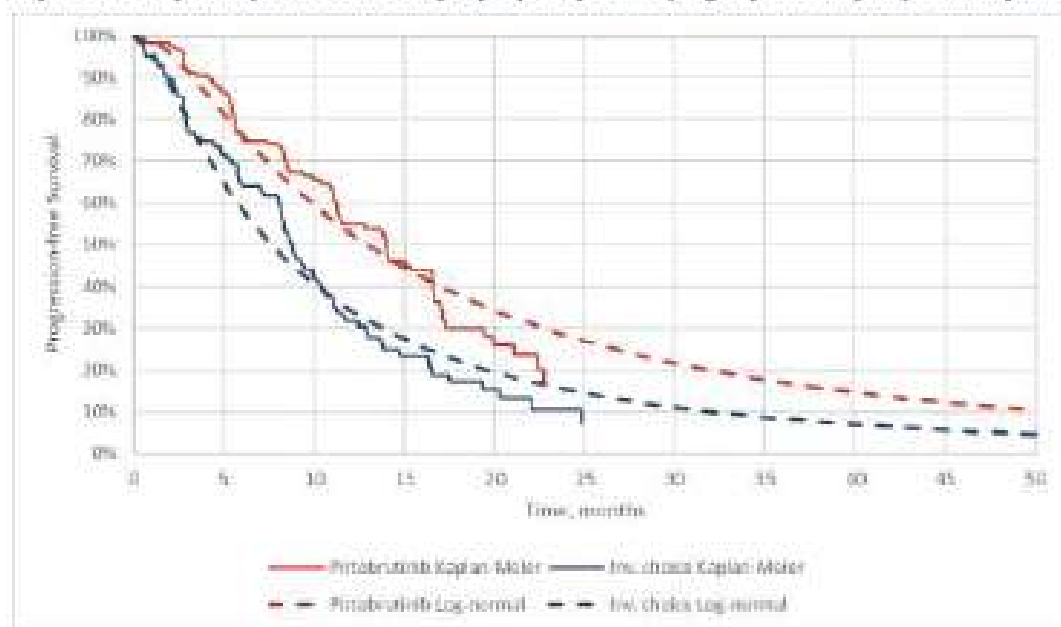
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); k = węzły; SOC = standard opieki.

Wykres 17. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji o oraz krzywe parametryczne Weibulla



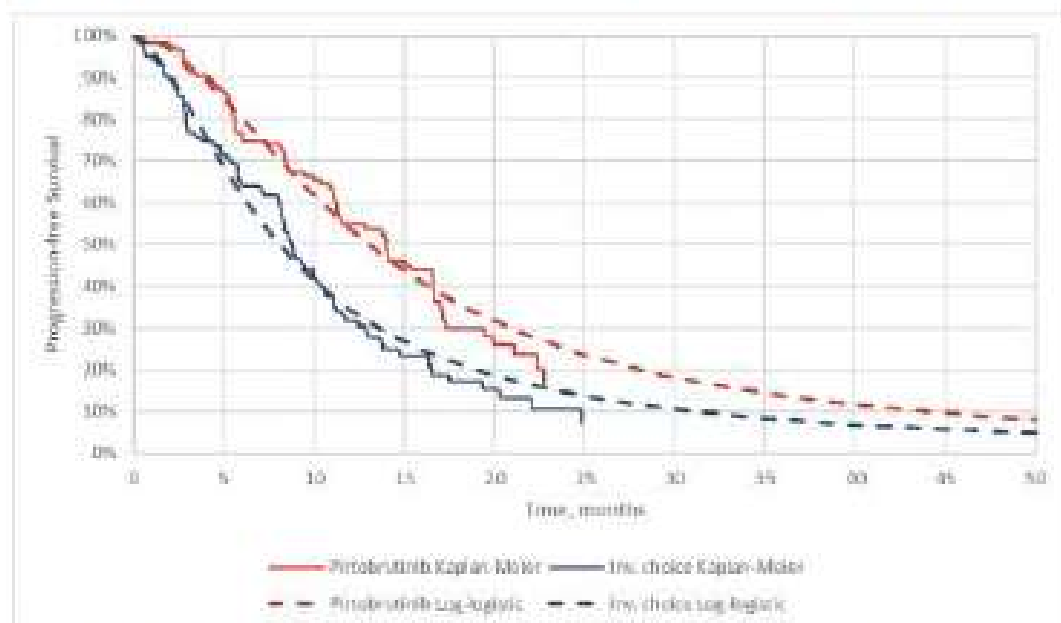
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 18. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne log-normlane



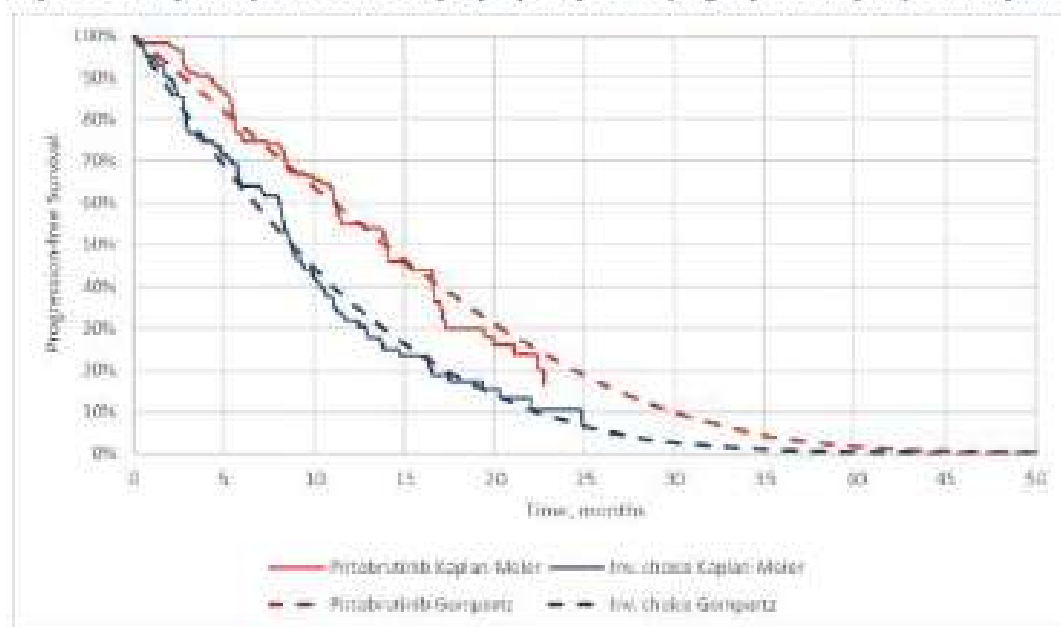
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 19. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne log-logistyczne



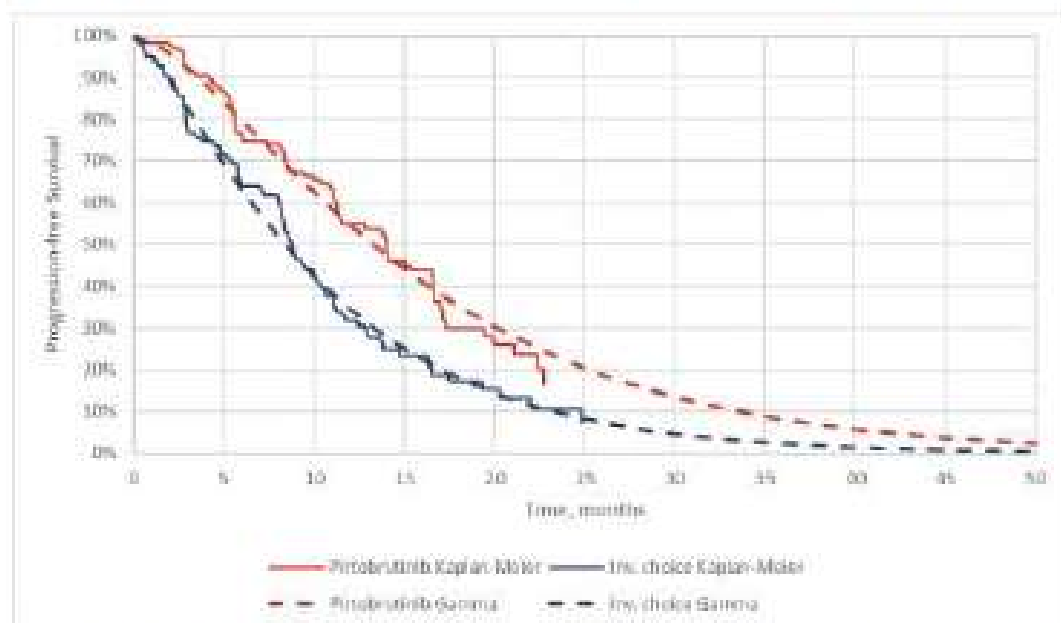
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 20. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne Gompertza



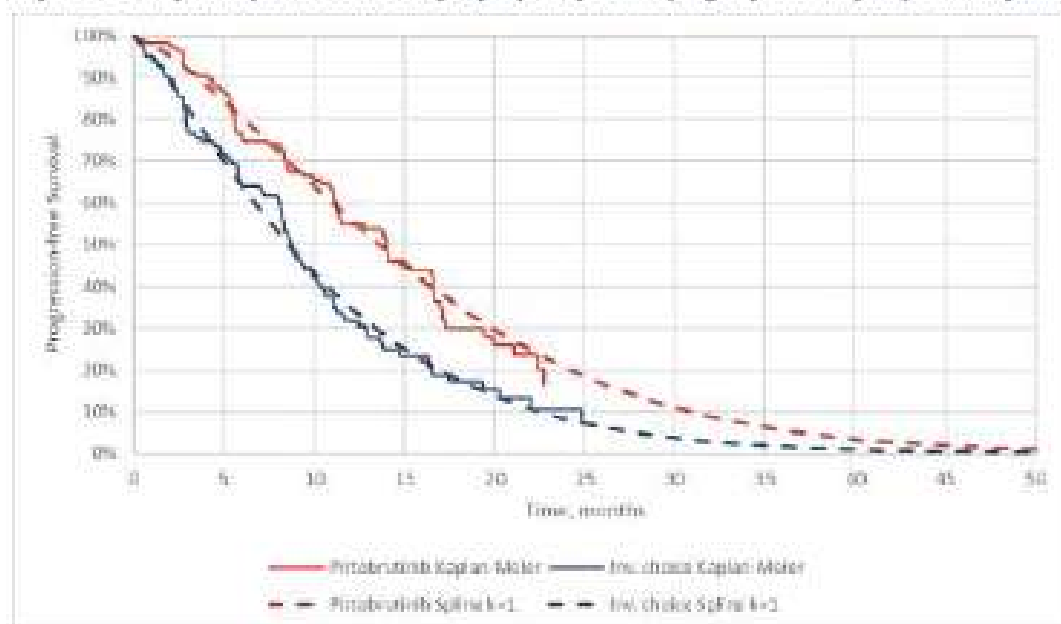
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 21. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne Gamma



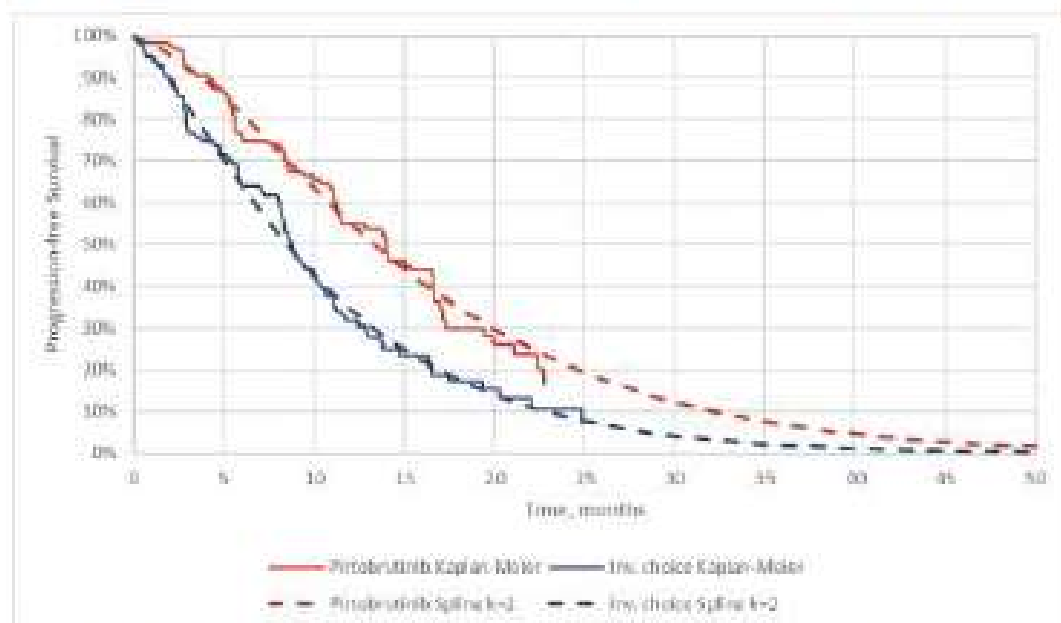
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR).

Wykres 22. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne typu Spline k=1



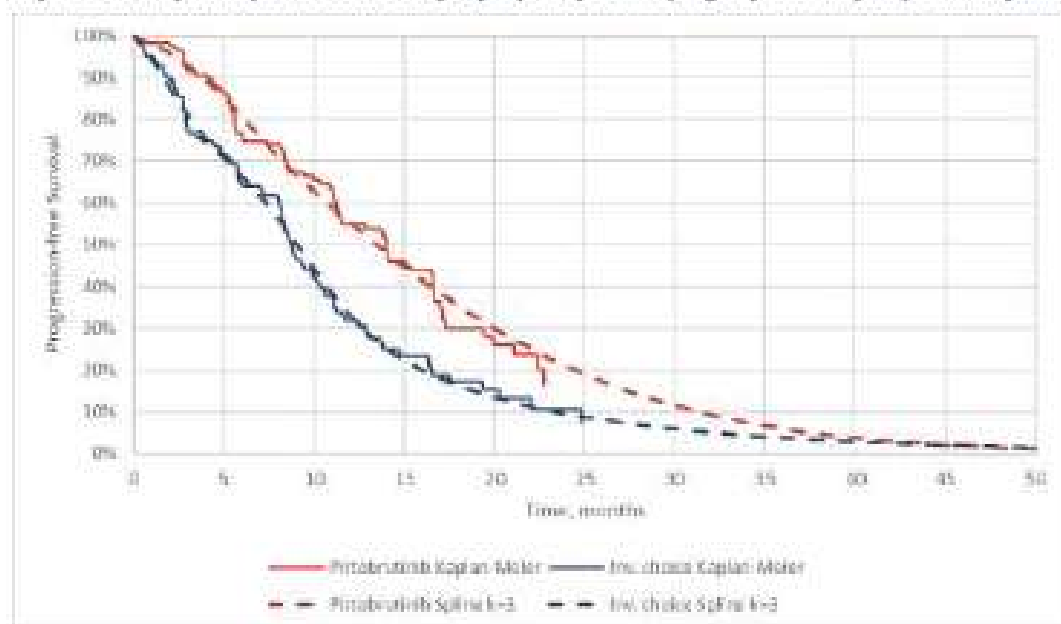
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); k = węzły.

Wykres 23. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne typu Spline k=2



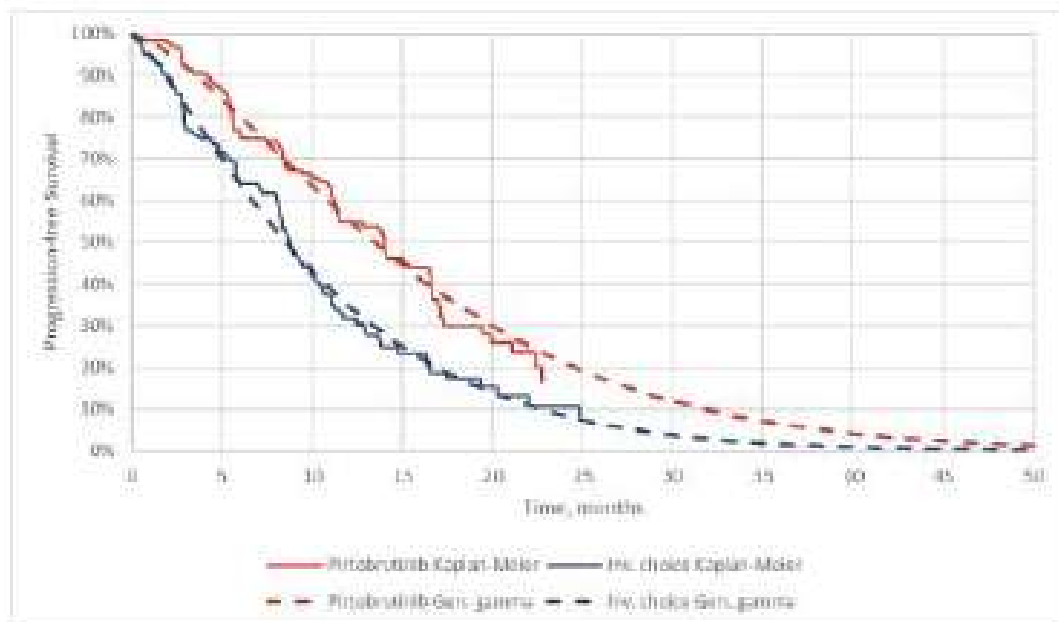
cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); k = węzły.

Wykres 24. Krzywe Kaplana-Melera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne typu Spline k=3



cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór badacza (schematy IR/BR); k = węzły.

Wykres 25. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji oraz krzywe parametryczne uogólniona Gamma



cBTKi = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; HR = współczynnik ryzyka; Inv. choice. = wybór będący (schematy IR/BR).

11.5. Przeżycie bez progresji: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia

Tabela 27. Przeżycie bez progresji: odsetki pacjentów według krzywych przeżycia

Pirtobrutynib									
Inv. choice									

11.6. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej

Tabela 28. Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej

Prawdopodobieństwo zgonu w skali roku					
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,0039	0,0030	51	0,0061	0,0022
1	0,0003	0,0002	52	0,0067	0,0025
2	0,0002	0,0002	53	0,0074	0,0027
3	0,0002	0,0001	54	0,0081	0,0030
4	0,0001	0,0001	55	0,0089	0,0033
5	0,0001	0,0001	56	0,0098	0,0037
6	0,0001	0,0001	57	0,0107	0,0041
7	0,0001	0,0001	58	0,0117	0,0046
8	0,0001	0,0001	59	0,0127	0,0051
9	0,0001	0,0001	60	0,0139	0,0056
10	0,0001	0,0001	61	0,0152	0,0063
11	0,0001	0,0001	62	0,0166	0,0070
12	0,0001	0,0001	63	0,0182	0,0078
13	0,0002	0,0001	64	0,0200	0,0086
14	0,0002	0,0001	65	0,0218	0,0095
15	0,0002	0,0002	66	0,0237	0,0105
16	0,0003	0,0002	67	0,0257	0,0115
17	0,0004	0,0002	68	0,0277	0,0126
18	0,0005	0,0002	69	0,0297	0,0138
19	0,0006	0,0003	70	0,0318	0,0151
20	0,0007	0,0003	71	0,0340	0,0167
21	0,0007	0,0003	72	0,0365	0,0184
22	0,0008	0,0003	73	0,0391	0,0204
23	0,0008	0,0003	74	0,0420	0,0226
24	0,0009	0,0003	75	0,0452	0,0251
25	0,0009	0,0003	76	0,0487	0,0279
26	0,0009	0,0003	77	0,0526	0,0309
27	0,0010	0,0003	78	0,0570	0,0344
28	0,0011	0,0003	79	0,0619	0,0383
29	0,0011	0,0003	80	0,0674	0,0428
30	0,0012	0,0004	81	0,0737	0,0479
31	0,0013	0,0004	82	0,0809	0,0539
32	0,0014	0,0004	83	0,0892	0,0610
33	0,0016	0,0005	84	0,0986	0,0693
34	0,0017	0,0005	85	0,1091	0,0787

Prawdopodobieństwo zgonu w skali roku					
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
25	0,0018	0,0005	86	0,1204	0,0894
36	0,0019	0,0005	87	0,1323	0,1010
37	0,0020	0,0007	88	0,1446	0,1135
38	0,0022	0,0007	89	0,1572	0,1267
39	0,0023	0,0008	90	0,1702	0,1407
40	0,0025	0,0008	91	0,1835	0,1555
41	0,0027	0,0009	92	0,1974	0,1711
42	0,0029	0,0010	93	0,2117	0,1875
43	0,0031	0,0011	94	0,2265	0,2048
44	0,0033	0,0012	95	0,2417	0,2227
45	0,0036	0,0013	96	0,2573	0,2411
46	0,0039	0,0014	97	0,2731	0,2600
47	0,0043	0,0016	98	0,2891	0,2791
48	0,0047	0,0017	99	0,3052	0,2983
49	0,0051	0,0019	100	0,3213	0,3174
50	0,0056	0,0020			

Tabela zawiera dane z Tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego [20].

11.7. Wycena monetarna punktów rozliczeniowych

Tabela 29. Wycena monetarna punktów rozliczeniowych według Informatora o umowach NFZ.

Kod produktu kontraktowanego	Nazwa produktu / zakres	Wycena punktu
03.0000.379.02	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ: 5.08.07.0000001; HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU 5.08.07.0000003; HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU 5.08.07.0000004; PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU 5.08.08.0000127; DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ - 1 ROK TERAPII 5.08.08.0000128; DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ - 2 I KOLEJNY ROK TERAPII	1,87 zł/punkt Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 1,77 zł.

Kod produktu kontraktowanego	Nazwa produktu / zakres	Wycena punktu
03.0000.111.02	CHEMIOTERAPIA W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM OKRESOWA OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOTERAPII: 5.08.05.0000008; OKRESOWA OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOTERAPII 5.08.05.0000172; KOMPLEKSOWA PORADA AMBULATORYJNA DOTYCZĄCA CHEMIOTERAPII 5.08.05.0000173; PODSTAWOWA PORADA AMBULATORYJNA DOTYCZĄCA CHEMIOTERAPII	1,87 zł/punkt Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 1,77 zł.
03.0000.112.02	CHEMIOTERAPIA W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM: 5.08.05.0000175; HOSPITALIZACJA JEDNEGO DNIA ZWIĄZANA Z PODANIEM LEKU Z CZĘŚCI A KATALOGU LEKÓW 5.08.05.0000176; HOSPITALIZACJA JEDNEGO DNIA W POZOSTAŁYCH PRZYPADKACH	1,87 zł/punkt Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 1,77 zł.
03.0000.113.02	CHEMIOTERAPIA - HOSPITALIZACJA Z ZAKRESEM SKOJARZONYM: 5.08.05.0000170; HOSPITALIZACJA HEMATOLOGICZNA U DOROSŁYCH 5.08.05.0000171; HOSPITALIZACJA ONKOLOGICZNA U DOROSŁYCH 5.08.05.0000174; HOSPITALIZACJA HEMATOONKOLOGICZNA U DZIECI 5.08.05.0000208; ZAKWATEROWANIE DO CHEMIOTERAPII	1,87 zł/punkt Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 1,77 zł.
02.1070.301.02	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE HEMATOLOGII- DIAGNOSTYKA ONKOLOGICZNA: 5.32.00.0000001; DIAGNOSTYKA WSTĘPNA - BIAŁACZKI OSTRE I PRZEWLEKŁE 5.33.00.0000001; DIAGNOSTYKA POGLĘBIONA - BIAŁACZKI OSTRE I PRZEWLEKŁE	1,90 zł/punkt Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 1,81 zł.
03.4070.030.02	HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA	1,84 zł/punkt Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 1,74 zł.
03.4240.030.02	ONKOLOGIA KLINICZNA - HOSPITALIZACJA	
15.4180.021.02	ŚWIADCZENIA W ODDZIALE MEDYCYNY PALIATYWNEJ/HOSPICJUM STACJONARNYM	119,81 zł/punkt. Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 110,80 zł.

Kod produktu kontraktowanego	Nazwa produktu / zakres	Wycena punktu
15.2180.027.02	SWIADCZENIA W HOSPICJUM DOMOWYM	117,84 zł/punkt. Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 108,92 zł.
03.4070.130.02	HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - S21, S22, S23, PZS01, PZS02, PZS03	1,78 zł/punkt. Jest to średnia wycena punktu za miesiące 7-12.2025. W miesiącach 1-6.2025 średnia wycena punktu wynosiła 1,68 zł.

11.8. Ceny substancji czynnych według danych NFZ

Tabela 30. Kwoty refundacji za substancje czynne według danych NFZ.

Substancja czynna	Kwota refundacji za 2024 r.	Liczba rozliczonych jednostek w 2024 r.	Kwota refundacji za jednostkę
Akalabrutynib	74 256 613,17 zł	47 999 820	1,547 zł
Ibrutynib	105 625 272,06 zł	158 273 068	0,667 zł
Wenotoklaks	169 267 966,32 zł	140 972 550	1,201 zł
Zanubrutynib	36 884 273,92 zł	39 201 840	0,941 zł
Komentarz	Łączna kwota refundacji wszystkich prezentacji produktów leczniczych zawierających daną substancję [23]	Łączna liczba rozliczonych jednostek we wszystkich wskazaniach klinicznych, w których stosowana i refundowana była dana substancja czynna [22]	Obliczenia własne: iloraz kwoty refundacji oraz liczby rozliczonych jednostek.

11.9. Ceny substancji czynnych według przetargów

Tabela 31. Ceny substancji czynnych według przetargów.

Substancja czynna	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / 1 mg	Postępowanie / przetarg	Termin składania ofert	Adres www*
Akalabrutynib							
Akalabrutynib	359	Tabletki x 50 szt. 100 mg	3 245 720,44 zł	1,507 zł	Zp/35/PN/25 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w programach jakowych i chemioterapii na okres 18	28.06.2025	https://platforma.zakupowa.nfz.pl/

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / 1 mg	Postępowanie / przetarg	Termin składania ofert	Adres www*
					miejscy. Specjalistyczny Szpital Im. dr Alfreda Sokółowskiego.		https://platforma.gov.pl/analiza/11324/37
Akalabrutynib	32	tabl. powł. 100 mg op. a 60 szt.	289 312,13 zł	1,507 zł	LAS-15/18-PN/15-2025.85 Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie nr: LAS-15/18-PN/15-2025.85	14.04.2025	https://platforma.gov.pl/analiza/10880/32
Akalabrutynib	100 mg a 60 tabl. op.; 250 100 mg a 60 kaps. op.; 50		2 850 000,00 zł	1,583 zł	COZL/DZP/AV/3411/PN-126/24 „Dostawa leków onkologicznych oraz przeciwnowotworowych na potrzeby COZL” (COZL/DZP/AV/3411/PN-126/24)	17.10.2024	https://platforma.gov.pl/analiza/97460/4
Ibrutinib							
Ibrutinib	Tabl. x 30; 140 mg; 3 opakowania Kaps. x 90; 140 mg; 84 opakowania Kaps. x 120; 140 mg; 3 opakowania Tabl. x 30; 280 mg; 111 opakowań Tabl. x 30; 420 mg; 114 opakowań Tabl. x 30; 560 mg; 3 opakowania		2 408 880,88 zł	0,680 zł	Zp/38/PN/25 Dostawa produktów leczniczych wg 28 pakietów stosowanych w programach lekowych i chemioterapii refundowanych przez NFZ na okres 18 miesięcy. Specjalistyczny Szpital Im. dr Alfreda Sokółowskiego.	13.06.2025	https://platforma.gov.pl/analiza/11334/31
Ibrutinib	140mg kaps. twarde; op. a 90 szt.; 12		102 870,78 zł	0,680 zł	LAS-150-PN/80-2024.LAN Dostawy produktów leczniczych, stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie nr LAS-150-PN/80-2024.LAN	14.07.2025	https://platforma.gov.pl/analiza/10280/32
Ibrutinib	Ibrutinibum 140 mg; 30 tabl. powł; op.; 600 Ibrutinibum 420 mg; 30 tabl. powł; op.; 180 Ibrutinibum 560 mg; 30 tabl. powł; op.; 1 00 Ibrutinibum 280 mg; 30 tabl. powł; op.; 20		4 514 881,48 zł	0,680 zł	DZP.2411.85.2025.J0 DZP.2411.85.2025.J0 Zakup i dostawa leków onkologicznych, odpowiadających oraz płynów dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach.	03.06.2025	https://platforma.gov.pl/analiza/11330/14
Ibrutinib	Dawki dostępne na rynku refundowane; g; 4 404		3 057 562,78	0,680 zł	COZL/DZP/AV/3411/PN-177/24 Dostawa leków onkologicznych.	17.02.2025	https://platforma.gov.pl/analiza/10378/18
Idelaliszib							
Idelaliszib	18	150 mg Tabl. x 60	381 908,52 zł	2,367 zł	Zp/35/PN/25 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii na okres 18 miesięcy. Specjalistyczny Szpital Im. dr Alfreda Sokółowskiego.	28.06.2025	https://platforma.gov.pl/analiza/11323/37
							https://platforma.gov.pl/analiza/11323/37

Jaypirca (pirtobrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotną lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową leczonych wcześniej inhibitorem BTK – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / 1 mg	Postępowanie / przetarg	Termin składania ofert	Adres www*
							
Weniotokol							
Weniotokol:	Tabl. x 14; 10 mg; 45 op. Tabl. x 7; 50 mg; 45 op. Tabl. x 7; 100 mg; 45 op. Tabl. x 14; 100 mg; 50 op. Tabl. x 112; 10 0mg; 760 op.		10 717 574,57 zł	1,241 zł	Zp/35/PN/25 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii na okres 18 miesięcy. Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokolowskiego.	28.06.2025	https://platform.azulopowa.pl/zamawianie/1132302
Weniotokol:	10 mg x 14 tabl. op.; 2 50 mg x 7 tabl. op.; 2 100 mg x 7 tabl. op.; 2 100 mg x 14 tabl. op.; 2 100 mg x 112 tabl. op.; 220		3 064 497,06 zł	1,241 zł	COZL/DZP/AK/3411/PN-177/24 Dostawa leków onkologicznych.	17.02.2025	https://platform.azulopowa.pl/zamawianie/1032618
Zamubrutynib							
Zamubrutynib	224	Kaps. x 120 szt. 80 mg	5 449 913,28 zł	2,534 zł	Zp/35/PN/25 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii na okres 18 miesięcy. Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokolowskiego.	28.06.2025	https://platform.azulopowa.pl/zamawianie/1132302
Zamubrutynib	90	Kaps. x 120 szt. 80 mg	2 189 697,30 zł	2,534 zł	LAS-40-PN/26-2025.BS Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie nr: LAS-40-PN/26-2025.BS	08.07.2025	https://platform.azulopowa.pl/zamawianie/1133175
Zamubrutynib	360	Kaps. x 80mg x 120kaps.	8 756 789,20 zł	2,534 zł	COZL/DZP/AW/3411/PN-62/25 Dostawa leków ampulkowych, psychotropowych, antybiotyków oraz leków onkologicznych w programie lekowym i chemioterapii na potrzeby COZL. (COZL/DZP/AW/3411/PN-62/25)	27.06.2025	https://platform.azulopowa.pl/zamawianie/1111031

* Data wyszukiwania 03.09.2025.

11.10. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 32. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego	Koncentracja stopniowa / dni do danych	Szacunkowe dane źródłowe
Podwyższone poziom aminotransfazy (ALT/AST)	3 291,57 zł	Grupa KJP: 904 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPOWIEDZIOWEGO < 2 DNI [28]	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Anemia	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belverse 2025 [31]¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Niewydolność serca	7 755,43 zł	Grupa KJP: E53G NIEWYDOLNOŚĆ KRAŻENIA [28]	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
COVID-19	6 810,82 zł	Grupa KJP: P30 INFЕКЦИЈЕ ВИРУСОВЕ ОРЕСЛОНЕ [28]	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Biegunka	4 742,70 zł	Grupa KJP: P22 INFЕКЦИЈЕ I NEINFЕКЦИЈЕ ZAPALENIE ZOLAPAKA I JEJUT [28]	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Gorączka neutropeniczna	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belverse 2025 [31]¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Hipertensja	2 789,33 zł	Grupa KJP: K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE [28]	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Nadciśnienie	4 656,76 zł	Grupa KJP: E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż. [28]	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Reakcja zwłazniana z infekcją	338,47 zł	Uwzględniono dodatkową wizytę ambulatoryjną [25]	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Zwiększone ryzyko limfocytów	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belverse 2025 [31]¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf
Limfopenia	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belverse 2025 [31]¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_jm/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belverse_AE_RECPTR.pdf

Zaburzenie niepotędmie	Koszt jednolitości leczenia szarzenia nie potędmie gp	Komentarz dotyczący kosztu jednolitości / iśd dlanych	Szczegółowe dlanie iśd lówce
Neuropenia	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belvera 2025 [31] ¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_mz/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belvera_AE_RECOTR.pdf
Zmniejszenie liczby neutrofil	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belvera 2025 [31] ¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_mz/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belvera_AE_RECOTR.pdf
Zmniejszenie liczby płytek krwi	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belvera 2025 [31] ¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_mz/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belvera_AE_RECOTR.pdf
Zapalenie płuc	2 654,34 zł	Analiza ekonomiczna Brukina 2023 [32] ²	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_mz/2023/041/AW/41_AW_OT.423.1.15.2023_Brukina_AE.pdf
Mastocytozoid	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belvera 2025 [31] ¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_mz/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belvera_AE_RECOTR.pdf
Zmniejszenie liczby białych krwinek	12 048,97 zł	Analiza ekonomiczna Belvera 2025 [31] ¹	https://bip.acem.gov.pl/bip/2024/assets/files/leczenia_mz/2025/028/MW/028_AW_OT.423.1.13.2025_Belvera_AE_RECOTR.pdf

¹ Średni koszt z trzech grup JGP: S05 Zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni; S06 Zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia; S07 Zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni. Średni koszt wyliczono w analizie ekonomicznej Belvera 2025 [31].

² Średni koszt z trzech grup JGP: D47 - Zapalenie płuc bez gw. Średni koszt wyliczono w analizie ekonomicznej Brukina 2023 [32].

11.11. Schematy dawkowania terapii

Tabela 33. Schematy dawkowania terapii

Substancja	Dawka	Jednostka dawki	Liczba dniwna cykl	Diagnozycyku (Dyspnoe)	Tryb podania / komentarz	Zmodyfikowanych dawkowania
Kowalencyjny inhibitor BTK						
Akutebutylob	100	mg	14	1	Brak dodatkowych związków z podaniem.	Zgodnie z programem lekowym B.79 [11]
Zanubutylob	80	mg	28	1		
Niekowalencyjny inhibitor BTK						
Pirabutylob	200	mg	7	1	Brak dodatkowych związków z podaniem.	Zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego Jaypiras [5]
BCL2						
BCL2: Wnioskiska						
Tydzien 1.	10	mg	14	1	Brak dodatkowych związków z podaniem.	Zgodnie z programem lekowym B.79 [11]
Tydzien 2.	50	mg	7	1		
Tydzien 3.	100	mg	7	1		
Tydzien 4.	100	mg	14	1		
Tygodnie 5.+	100	mg	28	1		
Chemoterapia: FOR						
Fludarsyna	25	mg/m2	3	4	Ho spitalizacja w każdym dniu podania rytuwimabu.	Badoux 2011 oraz Wenda 2005 [35, 36]
Cyklofosfamid	250	mg/m2	3	4		
Rytuwimab	-	-	-	-		
Cykil 1.	375	mg/m2	1	4		
Cykila 2.-6.	500	mg/m2	1	4		

Substancja	Dawka	Jednostka dawki	Liczba dni wskaza cykl	Diagnostyka (tygodnie)	Tytuł podania / komentarz	Źródło danych do typowania dawkowania
Chemioterapiabtk						
Bendamustyna	70	mg/m ²	2	4	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii: dwudniowa. Podanie: dni 1, oraz 2, w każdym z sześciu cykli	Schemat dawkowania zgodny z badaniem BRUIN CLL-321.
Rytuxymab					Rytuxymab: podanie w dniu podania bendamustyny.	
Cykł 1.	375	mg/m ²	1	4	Podanie: dzień 1, w cyklu 1.	
Cykł 2-6.	500	mg/m ²	1	4	Podanie: dzień 1, w cyklach 2- 6.	
Przedwzięto anty-CD20: Rytuxymab						
Cykł 1.	375	mg/m ²	1	4	Hospitalizacja związana z chemioterapią w każdym dniu podania rytuxymabu.	Przyjęto dawkowanie rytuxymabu takie jak w schemacie FOR.
Cykł 2-6.	500	mg/m ²	1	4		
Agent PDX						
Idellicyrb	150	mg	14	1	Brak dodatkowych świadczeń związanych z podaniem.	Charakterystyka produktu leczniczego Zydello (idellicyrb). Schemat dawkowania zgodny z badaniem BRUIN CLL-321.
Rytuxymab						
Cykł 1, dzień 1.	375	mg/m ²	1	4	Hospitalizacja związana z chemioterapią w każdym dniu podania rytuxymabu.	
Cykł 1, dzień 15.	500	mg/m ²	1	4		
Cykł 2.	500	mg/m ²	2	4		
Cykł 3-6.	500	mg/m ²	1	4		

Skarby: BCL2i = inhibitor chłoniała B-komórkowego 2; BTK = kinaza tyrozynowa Brutona; dTIO = kowalencyjny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; FOR = fluorobina, cyklofosfamid i rytuxymab.

11.12. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Tabela 34. Koszt jednostkowy: przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – część diagnostyczna – procedura przeszczepienia

Kod grupy ¹	Liczba hospitalizacji ¹	Wartość punktowa - hospitalizacja ¹	Wycena monetarna punktu ²	Średni koszt procedury [PLN] ³
S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	129 (19,5%)	167 129,74	1,78 zł/punkt	535 335,19 zł
S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	531 (80,5%)	333 211,55		

¹ Zgodnie z najnowszymi dostępnymi statystykami NFZ (2023 rok) [28]

² Zgodnie z Informatorem o umowach NFZ [49] (patrz rozdział 11.7, od strony 80.)

³ Obliczenia własne: iloczyn wartości punktowej świadczenia oraz wyceny monetarnej punktu. Uwzględniono ponadto rozkład hospitalizacji pomiędzy grupy S22 i S23.

W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy (grupa S23) dodatkowo uwzględniono Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku na poziomie 15 000,00 zł [50], stąd w modelu zaimplementowano średni dodatkowy koszt związany z doбором dawcy na poziomie 12 058,18 zł (~15 000,00 zł x 80,5%).

11.13. Przegląd analiz ekonomicznych

11.13.1. 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). Przeprowadzono wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych. Przegląd analiz ekonomicznych został przeprowadzony jednocześnie z przeglądem badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w analizie klinicznej. Dodatkowo sprawdzono również zidentyfikowane w ramach analizy problemu decyzyjnego rekomendacje refundacyjne dla ocenianej interwencji pod kątem dostępnych analiz ekonomicznych [6].

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

Do przeglądu zostały włączone badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Tabela 35. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Element oceny	Kryteria włączenia badań	Kryteria wykluczenia badań
Populacja	Chorzy na CLL	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 w rejestrach badań klinicznych zostały przeprowadzone 3.10.2025 r.

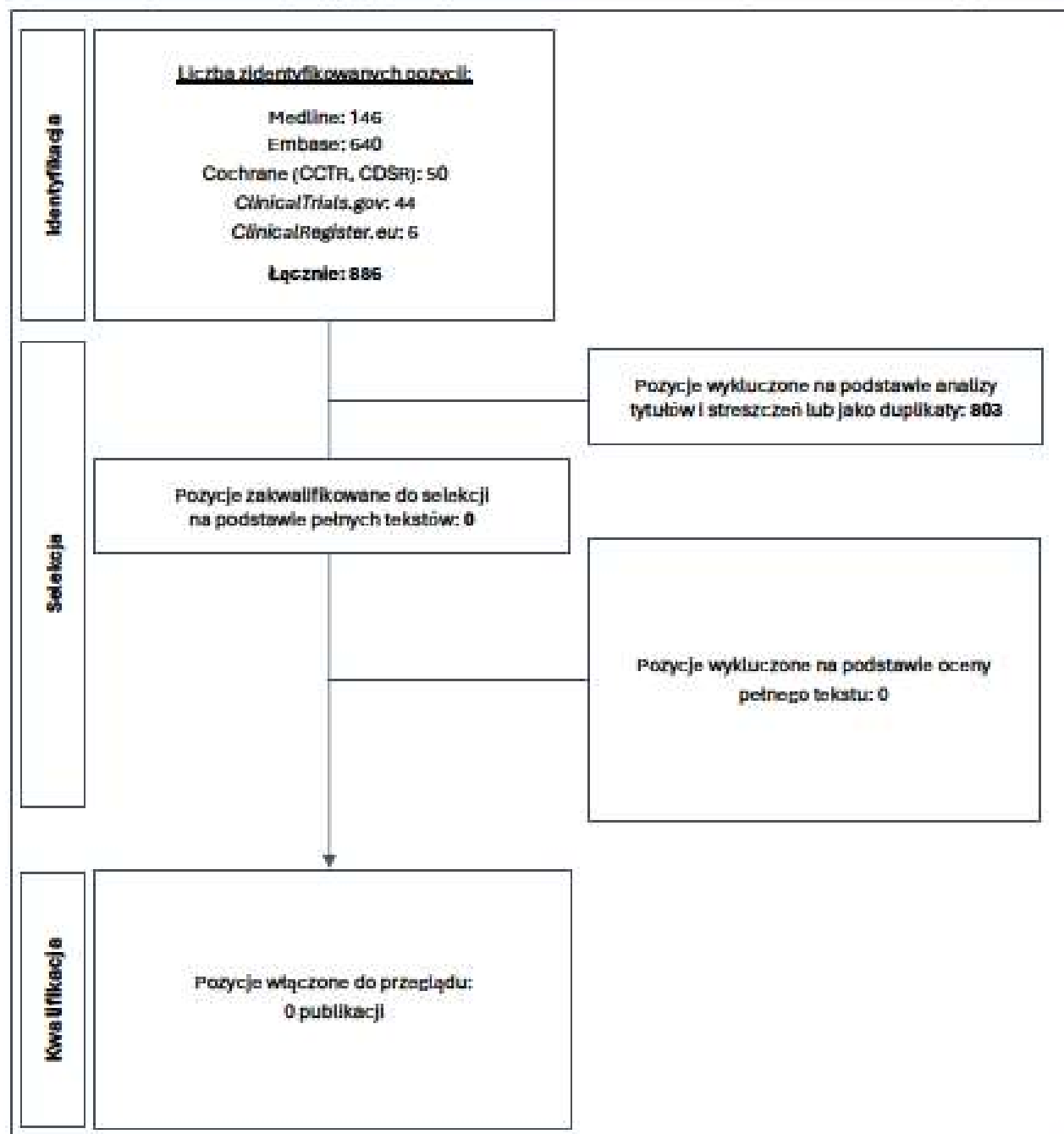
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – pirtobrutynib

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”

11.13.2. Wyniki przeglądu

Wyniki przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższych diagramach PRISMA.

Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – oceniana interwencja



11.14. Walidacja modelu ekonomicznego

W celu potwierdzenia poprawności i wiarygodności wyników modelu ekonomicznego przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną.

11.14.1. Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna obejmuje testy mające na celu identyfikację błędów strukturalnych i obliczeniowych. Przeprowadzana jest przez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów oraz analizę powtarzalności wyników, jak również sprawdzenie poprawności formuł obliczeniowych.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była analiza wrażliwości, mająca na celu potwierdzenie przewidywalności wpływu zmian parametrów na wyniki końcowe poprzez sprawdzenie, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych zmiennych w zdefiniowanym zakresie uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.2.2.

Walidacja wewnętrzna nie wykazała żadnych błędów w modelu.

11.14.2. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna polega na weryfikacji zgodności wyników modelu z danymi empirycznymi i wynikami badań obserwacyjnych poprzez porównanie ich z dostępną literaturą, wynikami badań klinicznych lub danymi z rzeczywistej praktyki. Celem jest potwierdzenie, że prognozy modelu są spójne z rzeczywistymi wynikami zdrowotnymi lub kosztowymi.

Autorzy modelu przeprowadzili konsultacje z ekspertami klinicznymi w celu określenia wiarygodności prognoz. Prognozy obejmowały przeżycie całkowite w okresie długoterminowym.

11.14.3. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na ocenie zgodności wyników analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) leczonych wcześniej inhibitorem BTK. Wobec powyższego walidacji konwergencji nie ma zastosowania.