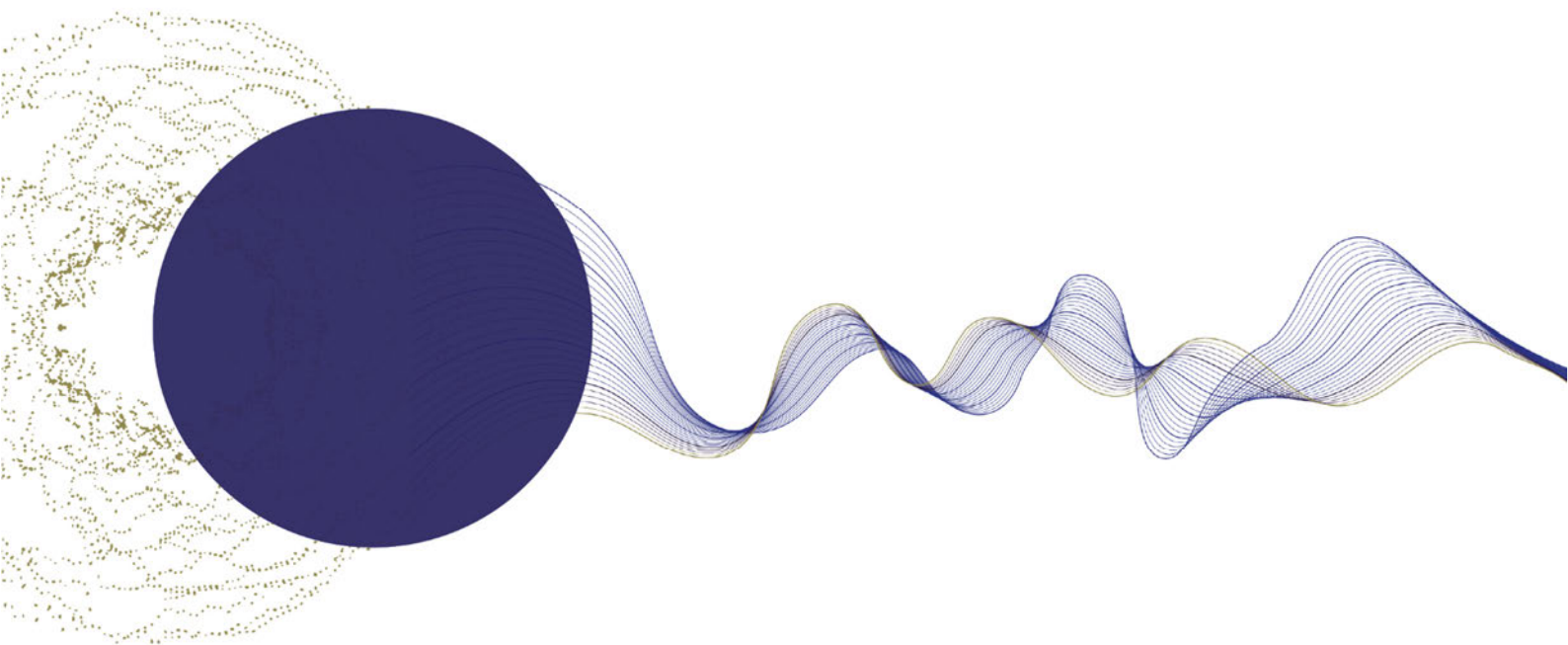
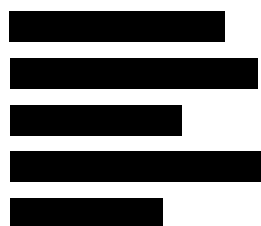




ANALIZA EKONOMICZNA

Ibrutynib (Imbruvica®) stosowany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) spełniających kryteria do ASCT

WERSJA 1.0,
KRAKÓW, MARZEC 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 31.03.2026

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24

02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	10
1.1. Cel	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. Metodyka	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty	18
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu	19
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości	20
3. Dane źródłowe	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Efektywność interwencji	23
3.3. Bezpieczeństwo	37
3.4. Użyteczności	37
3.5. Zużycie zasobów	43
3.6. Koszty	57
4. Wyniki	76
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	76
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	76
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości	78
6. Analiza wrażliwości	82
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	82
6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	84
6.3. Podsumowanie	86
7. Validacja	87
7.1. Validacja wewnętrzna	87

7.2.	Walidacja konwergencji	87
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	87
8.	Podsumowanie i wnioski	89
9.	Ograniczenia	91
10.	Dyskusja.....	92
11.	Bibliografia.....	94
12.	Spis elementów	97
Aneks A.	100	
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	100
A.2.	Strategie wyszukiwania	107

Indeks skrótów

1L	1. linia leczenia
2L	2. linia leczenia
3L+	3. i kolejna linia leczenia
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AMR	Roczny wskaźnik śmiertelności (<i>Annual Mortality Rate</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona
BTKi	Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FAS	Populacja z pełnego zestawu analiz (<i>Full Analysis Set</i>)
FFS	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (<i>Failure-Free Survival</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	Ibrutinib (Imbruvica®) ^a
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICTH	Immunochemioterapia
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-Progression Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RDI	Względna Intensywność Dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
ST	Terapia standardowa (ang. <i>standard therapy</i>)
TTF	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (<i>Time To Failure</i>)
TTP	Czas do wystąpienia progresji (<i>Time To Progression</i>)

^aW analizie ekonomicznej skrótem IBR określono schemat obejmujący stosowanie ibrutinibu (Imbruvica®): w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub (alternatywnie) ze schematem R-DHAOx – łącznie przez 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii podtrzymującej ibrutinibem (do 24 mies.) i opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Nazwa schematu	Składowe schematu
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon + naprzemiennie metotreksat i cytarabina
RB	Bendamustyna, rytuksymab
R-BAC	Rytuksymab, bendamustyna, cytarabina
R-CHOP	Rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon/prednizon
R-DHAOx	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna
R-DHAP	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-HAD	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina
R-COP	rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon/prednizon
R-LEN	rytuksymab, lenalidomid
R-GEMOX	rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna
DHAP	deksametazon, cytarabina, cisplatyna
FCR	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
COP	cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon/prednizon

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności schematu IBR – ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)¹ przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowanego w maksymalnie 2-letniej monoterapii w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL, ang. *Mantle Cell Lymphoma*), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous Stem-Cell Transplantation*).

METODYKA

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu, którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT) oraz kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Interwencją ocenianą w analizie jest ibrutinib (Imbruvica®) stosowany w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)¹ przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowany w maksymalnie 2-letniej monoterapii i opcjonalnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem (dalej w całości nazywany schematem IBR). Komparatorem uwzględnionym w analizie jest terapia standardowa (ST) obejmująca postępowanie indukcyjne zawierające refundowane w Polsce schematy immunochemioterapii, a następnie przebycie ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność IBR w porównaniu z ST analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego dostosowanym do warunków polskich, w którym wyznaczono koszty i efekty zdrowotne porównywanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W analizie podstawowej przyjęto, że wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame. Cenę preparatu Imbruvica® uzyskano od Zamawiającego. Uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego umowę dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*) dla tego leku. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty ibrutynibu), koszty podania, koszty związane z ASCT, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, koszty monitorowania po niepowodzeniu leczenia / po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

¹ R-CHOP: rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon
R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

Zakres prezentowanych wyników obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER/LY) oraz ceny progowe ibrutynibu względem tych współczynników. Wyniki kosztowe dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Przyjęto próg opłacalności w wysokości 244 821 zł zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi w tym zakresie. Wyniki analizy opracowano z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych zasad umowy podziału ryzyka (ze względu na teoretyczne założenia wariantu analizy bez uwzględnienia zapisów umowy podziału ryzyka, wyniki w tym wariantcie przedstawiono w celach poglądowych w aneksie). Oceny niepewności uzyskanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania IBR zamiast ST wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania IBR zamiast ST wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności.

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia IBR przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż ST. Mimo wyższych kosztów IBR w porównaniu z ST, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności. Wyniki wskazują zatem na wysoką opłacalność interwencji ocenianej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot

Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Imbruvica®.

Wnioskowana interwencja stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę dotyczącą dostępu do skutecznej terapii pierwszej linii MCL, umożliwiającą opóźnienie progresji oraz uzyskanie długotrwałej oraz głębokiej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym poziomie toksyczności u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT.

1. Wprowadzenie

1.1.Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności schematu IBR – ibrutinibu (Imbruvica®) stosowanego w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)² przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowanego w maksymalnie 2-letniej monoterapii w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL, ang. *Mantle Cell Lymphoma*), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous Stem-Cell Transplantation*)

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu, którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT) oraz kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

INTERWENCJA

IBR – Ibrutinib (Imbruvica®) stosowany w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)² przez 6 cykli leczenia, a następnie w maksymalnie 2-letniej monoterapii i opcjonalnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

KOMPARATORY

ST – terapia standardowa obejmująca postępowanie indukcyjne zawierające refundowane w Polsce schematy immunochemioterapii, a następnie przebycie ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),

² R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon
R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

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

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne TRIANGLE prowadzone metodą otwartej próby III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT), umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IBR z ST w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniali kryteria do ASCT. W ramach badania zrandomizowano 870 pacjentów – populacja zgodna z intencją leczenia (ITT, ang. *intention to treat*), natomiast ze względów formalnych, wyniki odnośnie do skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii raportowano dla populacji z pełnego zestawu analiz (FAS, ang. *full analysis set*). Populacja FAS stanowiła 93% populacji ITT (809 pacjentów). W procesie randomizacji w układzie 1:1:1 przydzielono: 268 pacjentów do ramienia interwencji IBR, 272 chorych do drugiego aktywnego ramienia badania (IBR + ASCT), a 269 pacjentów do grupy kontrolnej ST. W analizie uwzględniono wyłącznie ramię IBR i ST (interwencja IBR + ASCT nie została objęta analizą i nie stanowi ona przedmiotu wniosku refundacyjnego).

W analizie klinicznej wykazano, że zastosowanie IBR w porównaniu z ST w 1. linii leczenia pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT, wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem czasu wolnego od niepowodzenia leczenia, wiążąc się z blisko 40-procentową redukcją ryzyka niepowodzenia leczenia:
 - stratyfikowany model regresji Cox'a: HR = 0,64 [0,43; 0,95],
 - nieobciążony estymator mediany (MUE, ang. *median unbiased estimator*): HR = 0,65 [0,44; 0,97],
- wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, wiążąc się z blisko 40-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby:
 - stratyfikowany model regresji Cox'a: HR = 0,63 [0,42; 0,95],
 - MUE: HR = 0,64 [0,43; 0,97] oraz

- wydłużeniem przeżycia całkowitego, wiążąc się z blisko 50-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zgonu (HR = 0,52 [0,34; 0,80]).

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

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

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności terapii IBR w porównaniu z ST, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4] analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku wykazania różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej [2] zidentyfikowano badanie randomizowane TRIANGLE porównujące bezpośrednio terapię IBR z ST oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej IBR nad ST. W konsekwencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.10).

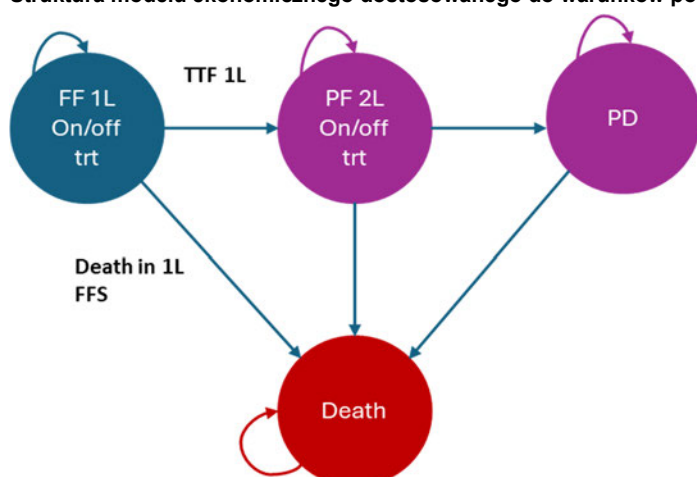
Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2.Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [6], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model ekonomiczny został opracowany w programie Microsoft Excel. Na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych biorących udział w konsultacjach modelu globalnego, w obliczeniach uwzględniono model typu semi-Markowa. Podejście to umożliwia długoterminową prognozę przeżycia pacjentów z wykorzystaniem danych specyficznych dla poszczególnych linii leczenia. Pozwala to uniknąć niepewności związanej z bezpośrednią ekstrapolacją długoterminową krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) z badania TRIANGLE. Podejście to pozwala również na bardziej precyzyjne uwzględnienie skuteczności i kosztów w kolejnych liniach leczenia i było uprzednio stosowane w ramach raportów oceny technologii medycznej (HTA) dla terapii pierwszego rzutu w innych wskazaniach, takich jak nawracający/oporny na leczenie MCL i przewlekła białaczka limfocytowa [7, 8]. (Rysunek 1)

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego dostosowanego do warunków polskich



Model obejmuje 4 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- FF 1L – stan wolny od niepowodzenia leczenia (ang. *failure-free*) podczas terapii 1. linii. Obejmuje pacjentów będących w trakcie leczenia 1. linii oraz pacjentów, którzy zakończyli aktywną terapię zgodnie z maksymalnym czasem trwania terapii, u których nie wystąpiło jeszcze niepowodzenie leczenia;
- PF 2L – stan wolny od progresji choroby (ang. *progression-free*) podczas terapii 2. linii leczenia. Obejmuje pacjentów otrzymujących aktywne leczenie 2. linii oraz pacjentów bez progresji, którzy zakończyli aktywną terapię zgodnie z maksymalnym czasem trwania terapii, u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby podczas/po leczeniu drugiej linii;
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*). Obejmuje pacjentów po progresji po 2. linii leczenia oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia 1. linii, którzy nie otrzymali terapii 2. linii leczenia. Część pacjentów w tym stanie otrzyma 3. lub kolejną linię leczenia (3L+),
- *Death* – zgon.

Przeżycie całkowite (OS) jest estymowane jako suma czasu spędzonego we wszystkich stanach FF 1L, PF 2L oraz PD, uwzględniając w ten sposób skuteczność pierwszych trzech linii leczenia.

Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie zdrowia FF 1L i w trakcie każdego cyklu mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych trzech stanów zdrowia. W celu określenia przejścia ze stanu FF 1L do stanu PF 2L wykorzystano krzywą czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to failure*). Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia zdefiniowany jest jako czas od randomizacji do stabilizacji choroby pod koniec indukcyjnej immunochemioterapii (iCTH) lub progresji choroby (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej), z uwzględnieniem cenzurowania dla zgonów. Przejście ze stanu FF 1L do stanu PD następuje w przypadku pacjentów z niepowodzeniem leczenia, którzy nie otrzymają terapii 2. linii. Pacjenci będący w stanie PF 2L przechodzą do stanu PD w przypadku wystąpienia progresji choroby. Dla każdego ze stanów FF 1L, PF 2L i PD wykorzystano odpowiednie dane o śmiertelności w celu określenia przejścia pacjentów z

tych stanów do stanu określającego zgon. Prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu modelu zostało ograniczone przez śmiertelność populacji ogólnej.

Struktura modelu oparta jest na stanach związanych z przeżyciem wolnym od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. *failure-free survival*) ponieważ był to pierwszorzędowy punkt końcowy badania TRIANGLE.

Jednocześnie model posiada funkcjonalność uwzględnienia zamiast stanu FF 1L, stanu zdrowia wolnego od progresji podczas terapii 1. linii (PF 1L). W takim przypadku zamiast krzywych TTF wykorzystano krzywe czasu do wystąpienia progresji (TTP, ang. *time to progression*) oraz odpowiednie dane o śmiertelności przed wystąpieniem progresji choroby. Uwzględnienie alternatywnej struktury modelu opartej na przeżyciu wolnym od progresji przetestowano w ramach scenariusza ProgE analizy wrażliwości.

W modelu przyjęto długość cyklu wynoszącą 3 tygodnie, aby uwzględnić wszystkie istotne koszty i efekty zdrowotne związane z terapią IBR oraz ST.

2.3. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT) oraz kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest schemat IBR – ibrutinib (Imbruvica®) stosowany w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAox)³ przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowany w maksymalnie 2-letniej monoterapii i opcjonalnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Komparatorem uwzględnionym w analizie jest terapia standardowa (ST) obejmująca postępowanie indukcyjne zawierające refundowane w Polsce schematy immunochemioterapii, a następnie przebycie ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Dawkowanie uwzględnionych schematów leczenia zaprezentowano w rozdziale 3.5.3. Rozkłady immunochemioterapii w ramieniu interwencji i komparatora przedstawiono w rozdziale 3.5.1.

³ R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon
R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-DHAox: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku 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 dla 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 [4], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (katalog chemioterapii) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki przez płatnika publicznego i pacjentów. Jedynie prednizolon, prednizon i deksametazon w formie doustnej refundowane są w ramach wykazu otwartego (patrz rozdz. 3.6), jednakże wartość odpłatności pacjenta dla tych leków w porównaniu z całościowymi kosztami wykorzystanymi w analizie jest znikoma. W konsekwencji w ramach analizy podstawowej założono, że płatnik publiczny ponosi pełne koszty tych leków. Założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Z tego względu przyjęto, że przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. W ramach scenariusza PrDex analizy wrażliwości przedstawiono wydatki z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zdefiniowanych w Obwieszczeniu MZ odpłatności pacjenta dla leków z wykazu otwartego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 43-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności (po 43 latach zgon wystąpił u 99,8% populacji pacjentów).

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

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywności związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego, którego długość – 23 lat – wyznaczono w oparciu o przeciętne

dalsze trwanie życia osób z populacji ogólnej z charakterystyką początkową względem wieku i płci jak w populacji docelowej analizy (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywności pacjenta.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu analizy kosztów-użyteczności uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to failure*),
- śmiertelność przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia,
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) w 2. linii leczenia,
- śmiertelność po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1. linii,
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo w ramach scenariusza ProgE analizy wrażliwości uwzględniono:

- czas do wystąpienia progresji (TTP, ang. *time to progression*),
- śmiertelność przed wystąpieniem progresji choroby.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.4.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania SHINE dopasowanych do charakterystyki pacjentów z badania TRIANGLE oraz na podstawie danych z badania RAY-3001 (rozdz. 3.4.1). Spadki użyteczności związane z podaniem dożylnym oraz występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych literaturowych (rozdz. 3.4.3, 3.4.4).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,

- koszty podania,
- koszty związane z ASCT,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia,
- koszty monitorowania po niepowodzeniu leczenia / po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach którego Podmiot Odpowiedzialny zobowiązuje się do dostarczenia leku Imbruvica® przy maksymalnej cenie określonej w ramach zawartej umowy podziału ryzyka. Cena ta będzie niższa niż oficjalna cena leku widoczna na wykazie leków refundowanych.

2.10. Dyskontowanie

W analizie horyzont czasowy przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3, 4].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma

znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu. W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 3 tygodnie (21 dni), wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 244 821 zł [9].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY/LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY/LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (244 821 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla powierzchni ciała przyjęto rozkład normalny jako rozkład symetrycznie skupiony wokół wartości średniej;
- dla parametrów hazardu względnego oraz współczynników śmiertelności przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj., że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (odsetek mężczyzn, odsetek pacjentów otrzymujących ASCT, odsetek pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą ibrutinibem / rytuksymabem, odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia, odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia w 3. i kolejnej linii leczenia) oraz użyteczności stanów zdrowia i spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (odsetki określające częstość stosowania poszczególnych immunochemioterapii w ramach IBR i ST, odsetki określające częstość stosowania poszczególnych terapii w 2. linii leczenia), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla średnich kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych schematów w kolejnej linii (uwzględniającego koszty jednostkowe poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania) przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład ten jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów krzywych TTF, PFS oraz krzywej określającej czas od wystąpienia niepowodzenia leczenia do zgonu zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację

między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych [10].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- rozkładu krzywych TTF,
- struktury modelu dla 1L,
- rozkładu krzywych czasu do zgonu po wystąpieniu niepowodzenia leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- rozkładu schematów iCTH stosowanych w ramach interwencji IBR oraz ST, odsetka pacjentów, u których wykonano ASCT oraz odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie podtrzymujące rytuksymabem,
- wartości RDI dla ibrutinibu,
- rodzaju glikokortykosteroidu stosowanego w schematach R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP/R-DHAox, XXXXXXXXXX
- odpłatność NFZ dla prednizolonu i deksametazonu.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. Z tego powodu wartości parametrów charakterystyki początkowej pacjentów przyjęto jak w modelu globalnym.

Zgodnie z założeniem modelu globalnego wiek początkowy pacjentów wchodzących do modelu określono na podstawie mediany wieku z badania TRIANGLE. Zmienna ta wpływa na określenie prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej oraz wartości użyteczności w populacji ogólnej. Zgodnie ze strukturą modelu prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu modelu zostało ograniczone przez śmiertelność populacji ogólnej, a wartości użyteczności populacji ogólnej w poszczególnych grupach wiekowych posłużyły do odzwierciedlenia zmiany wartości użyteczności związanej z wiekiem dla populacji docelowej. Do ważenia danych dotyczących populacji ogólnej (raportujących danych osobno dla mężczyzn i kobiet) wykorzystano rozkład płci zgodny z badaniem TRIANGLE.

Do określenia wielkości dawek leków wchodzących w skład immunochemioterapii stosowanej w 1. linii leczenia oraz leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia niezbędna jest informacja o średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej. Im wyższa (niższa) wartość tego parametru, tym większa (mniejsza) jest dawka poszczególnych leków. Średnią powierzchnię ciała pacjentów z populacji docelowej określono w oparciu o dane z badania TRIANGLE za modelem globalnym.

Tabela 1.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek [lata]	57	Model globalny, badanie TRIANGLE
Odsetek mężczyzn	78,0%	
Powierzchnia ciała	██████	

3.2. Efektywność interwencji

Głównym badaniem klinicznym wykorzystanym w niniejszej analizie do określenia efektywności interwencji ocenianej oraz komparatora jest badanie TRIANGLE. To randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT), umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IBR z ST w leczeniu

pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniali kryteria do ASCT. W procesie randomizacji w układzie 1:1:1 przydzielono: 268 pacjentów do ramienia interwencji IBR, 272 chorych do drugiego aktywnego ramienia badania (IBR + ASCT), a 269 pacjentów do grupy kontrolnej ST. W analizie uwzględniono wyłącznie ramię IBR i ST (interwencja IBR + ASCT nie została objęta analizą i nie stanowi ona przedmiotu wniosku refundacyjnego) [2, 6].

Dodatkowo w modelu globalnym do określenia efektywności terapii w kolejnych liniach leczenia zaimplementowano dane z badania RAY-3001. Jest to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy III, do którego włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka porównujące terapię ibrutinibem z terapią temsyrolimusem. W modelu wykorzystano dane z ramienia ibrutinibu [6].

W celu ekstrapolacji danych z powyższych badań autorzy modelu globalnego przeprowadzili proces dopasowania krzywych parametrycznych do odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera. Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera przy uwzględnieniu siedmiu modeli parametrycznych. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie statystyk zgodności dopasowania (AIC: Informacyjne Kryterium Akaike, BIC: Bayesowskie Kryterium Informacyjne Schwarza), wizualnej oceny rozważanych rozkładów oraz walidacji długoterminowych ekstrapolacji przez ekspertów klinicznych.

3.2.1. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF)

W celu określenia przejścia ze stanu FF 1L do stanu PF 2L wykorzystano krzywe czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to failure*) z badania TRIANGLE (mediana okresu obserwacji 54,9 msc, populacja FAS). Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia zdefiniowany jest jako czas od randomizacji do stabilizacji choroby (pod koniec indukcyjnej immunochemioterapii (iCTH)) lub progresji choroby (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) z uwzględnieniem cenzurowania dla zgonów.

Analiza danych wskazuje na prawdopodobne spełnienie założenia proporcjonalności hazardów. W związku z powyższym w analizie uwzględniono łączone dopasowania krzywych parametrycznych (ang. *joint fits*) dla IBR i ST. Podejście polegające na niezależnym modelowaniu krzywych zostało uznane przez autorów globalnego modelu za niewiarygodne klinicznie.

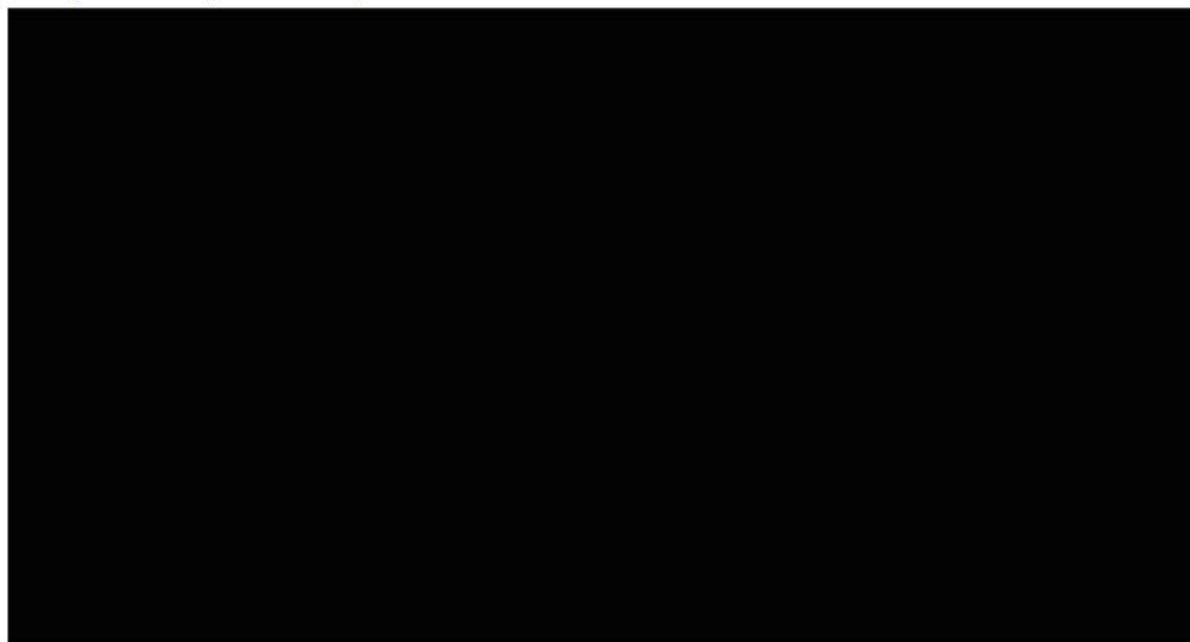
Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowania łączonego do TTF dla IBR i ST (Tabela 2).

Tabela 2.
Parametry AIC i BIC łączonego dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTF z badania TRIANGLE

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1474,1	1482,7
Weibulla	1474,0	1486,8
Gompertza	1473,9	1486,7
Log-logistyczny	1472,8	1485,7
Log-normalny	1469,5	1482,4
Gamma	1474,3	1487,1
Uogólniony gamma	1471,1	1488,2

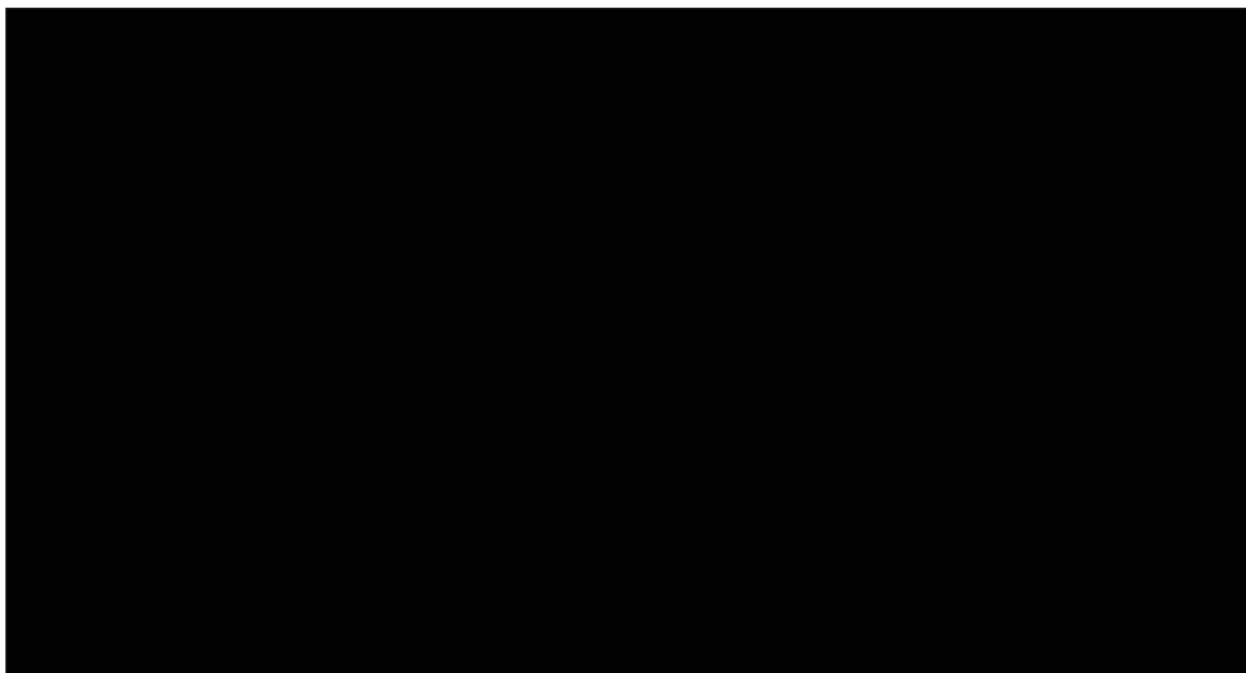
Na poniższych wykresach zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla TTF w ramionach IBR i ST oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Wykres 1.
Ekstrapolowane krzywe TTF – IBR, badanie TRIANGLE



Wykres 2.

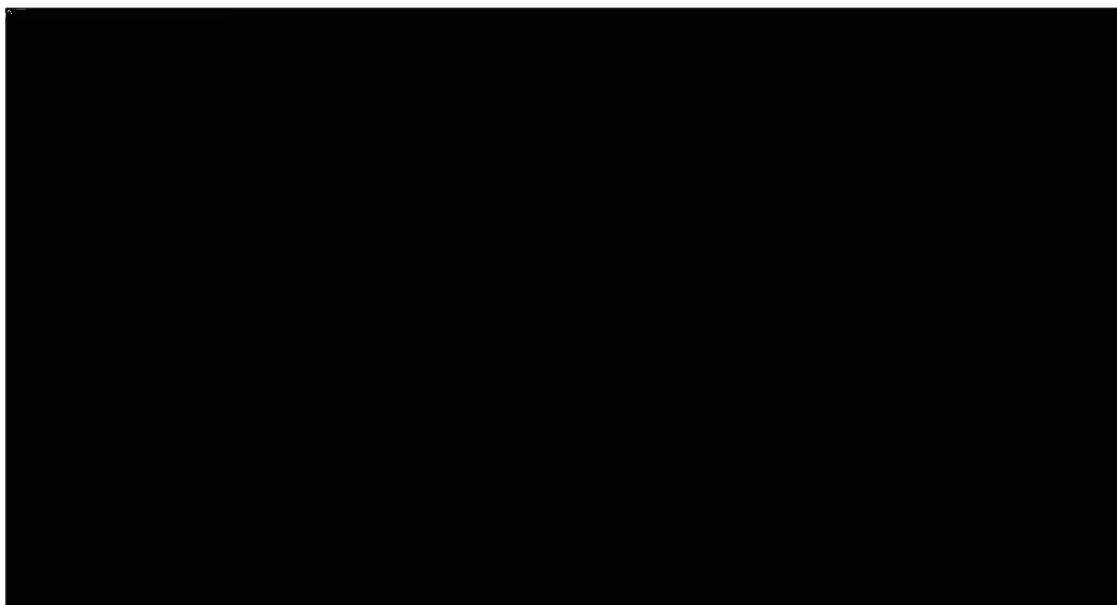
Ekstrapolowane krzywe TTF – ST, badanie TRIANGLE



Najbardziej dopasowanym rozkładem pod względem wartości AIC i BIC jest rozkład log-normalny, jednakże charakteryzuje się on jednym z najbardziej optymistycznym przebiegiem krzywej spośród dostępnych modeli. W ramach modelu globalnego w oparciu o wewnętrzne dyskusje oraz walidację względem danych FFS, za najbardziej wiarygodny klinicznie został wybrany rozkład Weibulla, dlatego został on wybrany również do obliczeń analizy podstawowej w niniejszej analizie.

Wykres 3.

Krzywe parametryczne TTF – analiza podstawowa



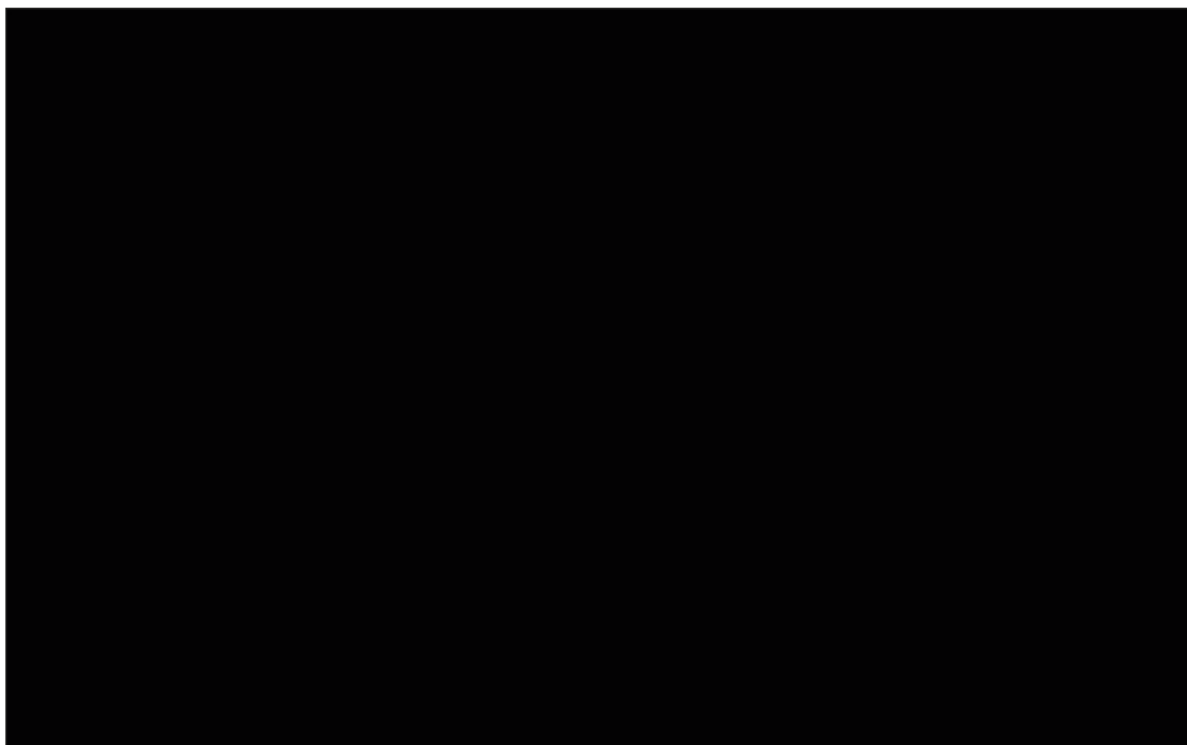
W ramach scenariusza TTF1 analizy wrażliwości rozważono uwzględnienie najbardziej dopasowanej krzywej log-normalnej. Dodatkowo w ramach scenariusza TTF2 przetestowano zastosowanie najbardziej pesymistycznej krzywej – wykładniczej, która dodatkowo jest drugą najlepiej dopasowaną krzywą pod względem współczynnika BIC.

Chemioterapia wysokodawkowa oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) przyczyniają się do wczesnych zgonów w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, co prowadzi do odsetka zgonów związanych z ASCT wynoszącego [REDACTED] w ciągu 100 dni po ASCT, przy czym najczęstszą przyczyną zgonu są infekcje [6]. Aby uchwycić początkowe zdarzenia w ciągu pierwszego roku dla schematu ST, w analizie dla obu ramion uwzględniono podejście składanej krzywej – w 1. roku modelowania (około 17 cykli modelu) uwzględniono bezpośrednie wartości krzywych Kaplana-Meiera, zaś po tym czasie TTF modelowano przy uwzględnieniu danych z krzywej parametrycznej.

Struktura modelu oparta jest na stanach związanych z przeżyciem wolnym od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. *failure-free survival*) ponieważ był to pierwszorzędowy punkt końcowy badania TRIANGLE. W ramach scenariusza ProgE analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie zamiast stanu FF 1L, stanu zdrowia wolnego od progresji podczas terapii 1. linii (PF 1L). W tym celu zamiast krzywych TTF wykorzystano krzywe czasu do wystąpienia progresji (TTP, ang. *time to progression*) z badania TRIANGLE oraz odpowiednie dane o śmiertelności przed wystąpieniem progresji choroby. Szczegóły dopasowania funkcji parametrycznych do krzywych TTP przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego [6]. W niniejszej analizie uwzględniono taki sam rozkład, jak dla TTF, tj. rozkład Weibulla przy jednoczesnym uwzględnieniu wartości krzywych Kaplana-Meiera dla 1. roku modelowania w ramieniu IBR i ST.

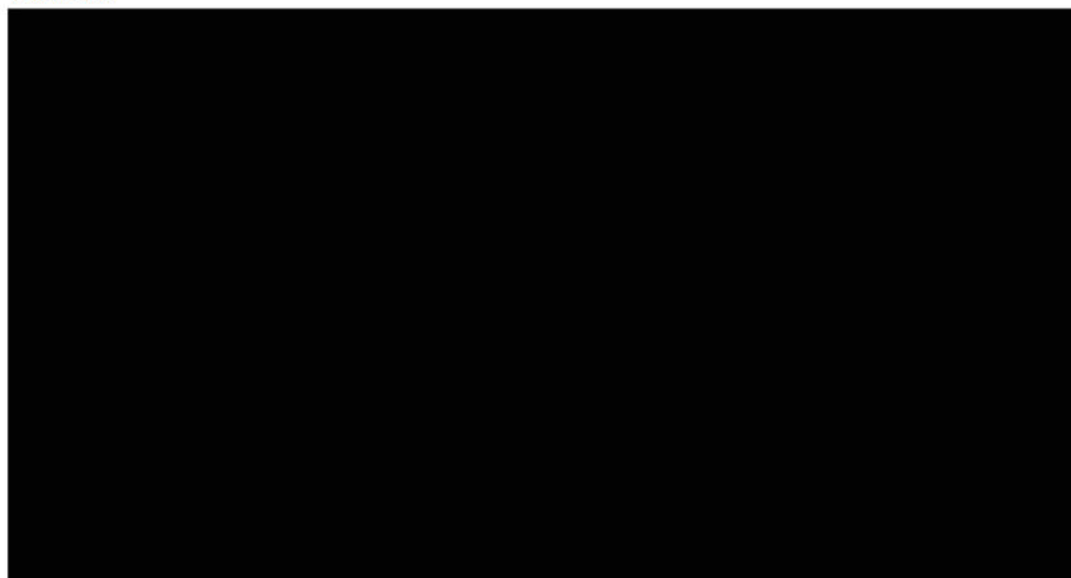
Wykres 4.

Krzywe parametryczne TTP – scenariusz ProgE



3.2.2. Śmiertelność przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia

Czas do zgonu przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia niepowodzenia leczenia został zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu, z uwzględnieniem cenzorowania dla niepowodzenia leczenia. Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wśród pacjentów bez niepowodzenia leczenia 1L z badania TRIANGLE przedstawiono poniżej.

Wykres 5.**Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wśród pacjentów bez niepowodzenia leczenia 1L - badanie TRIANGLE**

Ze względu na małą liczbę zgonów w badaniu TRIANGLE () w modelu globalnym nie zastosowano standardowej parametrycznej ekstrapolacji modelowania czasu do zgonu przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia. Zamiast tego na podstawie danych pacjenckich z badania TRIANGLE dla każdego z ramion wyprowadzono roczny wskaźnik śmiertelności (AMR, ang. *annual mortality rate*) przed niepowodzeniem leczenia, które następnie przeliczono na stałe w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu. Podobnie jak w przypadku TTF, w 1. roku modelowania (około 17 cykli modelu) zarówno dla IBR, jak i ST uwzględniono bezpośrednie wartości krzywych Kaplana-Meiera, a w kolejnych cyklach wyznaczone stałe prawdopodobieństwo zgonu.

Analogiczne podejście zastosowano w ramach scenariusza ProgE analizy wrażliwości, w ramach którego uwzględniono strukturę modelu opartą na danych PFS zamiast FFS.

Tabela 3.**Śmiertelność przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia / progresji choroby – dane uwzględnione w analizie**

Interwencja	AMR przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia / progresją choroby	Prawdopodobieństwo zgonu / cykl
Analiza podstawowa		
IBR		
ST		
Scenariusz ProgE		
IBR		
ST		

Prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu modelu zostało ograniczone przez śmiertelność populacji ogólnej (por. rozdz. 3.2.5).

3.2.3. Przeżycie wolne od progresji w 2. linii leczenia

Odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia 1L, którzy otrzymają leczenie 2L określono w rozdz. 3.5.5

W modelu globalnym przeżycie wolne of progresji w 2L zostało określone poprzez ekstrapolację danych PFS z ramienia ibrutynibu z badania RAY-3001. W oszacowaniach uwzględniono podgrupę pacjentów z opornym/nawrotowym MCL, którzy otrzymali dokładnie 1 wcześniejszą linię leczenia, co bezpośrednio odpowiada pacjentom z MCL leczonym w 2L. Autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie wszystkich standardowych rozkładów parametrycznych do obserwowanej krzywej PFS Kaplana-Meiera, Jako najlepiej dopasowaną wybrano funkcję wykładniczą, biorąc pod uwagę współczynnik dopasowania AIC i BIC oraz wiarygodność kliniczną.

Wykres 6.

Ekstrapolowana krzywa PFS 2L – ibrutynib (RAY-3001)

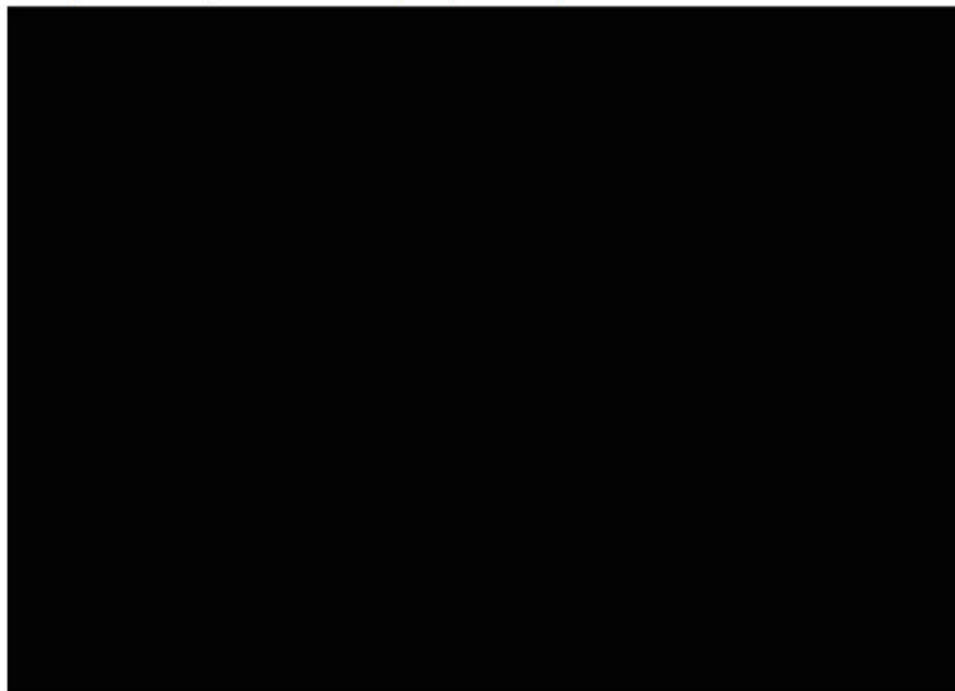


Tabela 4.

Parametry AIC i BIC dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej PFS 2L dla ibrutynib z badania RAY-3001

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	396,9	398,9
Weibulla	397,2	401,1
Gompertza	398,9	402,7
Log-logistyczny	398,5	402,4
Log-normalny	397,9	401,8
Uogólniony gamma	398,2	403,8

Model globalny umożliwia uwzględnianie heterogeniczności skuteczności kolejnych linii leczenia ze względu na zastosowane schematy leczenia. Jako krzywą referencyjną uwzględniono krzywą wykładniczą dopasowaną do danych dla ibrutynibu z badania RAY-3001 opisaną powyżej (Wykres 6). Krzywe PFS dla terapii 2L innych niż ibrutynib w monoterapii określono poprzez zastosowanie odpowiednich współczynników hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) do krzywej parametrycznej dla ibrutynibu.

W ramach analizy ekonomicznej CUA Imbruvica 2022 [11] przeprowadzonej dla ibrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka przedstawiono wyniki porównanie pośredniego między ibrutynibem a terapią standardową na podstawie badania RAY-3001 i badania Hess 2009. Wartość HR dla porównania ibrutynibu z terapią standardową w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 0,18 i była istotna statystycznie (Tabela 5).

Tabela 5.
Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji dla porównania ibrutynibu z terapią standardową – CUA Imbruvica 2022 [11]

Porównanie	HR (95%CI)
Ibrutynib vs terapia standardowa	0,18 (0,10-0,30)

Powyższą wartość HR zastosowano w niniejszej analizie w celu wyznaczenia PFS dla schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii stosowanych w 2L. Należy zwrócić uwagę, że wartość HR w analizie CUA Imbruvica 2022 została określona dla pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, bez ograniczenia do subpopulacji pacjentów w 2. linii leczenia MCL (która odpowiadałaby populacji pacjentów w rozważanym aktualnie stanie PF 2L modelu). Brak jest jednak dostępnych dokładniejszych danych HR zawężonych do pacjentów po dokładnie 1 linii leczenia z badania RAY-3001.

W analizie założono, że efektywność innych inhibitorów BTK, terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz terapii w ramach badań klinicznych będą kształtowały się na poziomie efektywności ibrutynibu. Dlatego w analizie dla tych schematów 2L zastosowano HR = 1.

3.2.4. Śmiertelność po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L

Model globalny umożliwia wykorzystanie krzywych z badania RAY-3001 (ramię ibrutynibu) również w celu wyznaczenia śmiertelności pacjentów przed wystąpieniem progresji 2L (subpopulacja pacjentów po dokładnie 1 wcześniejszej linii leczenia) oraz w celu określenia przeżycia po progresji (PPS, ang. *post-progression survival*) (subpopulacja pacjentów po 2 wcześniejszych liniach leczenia). Podobnie jak dla modelowania PFS 2L, krzywa ekstrapolowana ibrutynibu z badania RAY-3001 stanowi w wartość referencyjną, do której stosuje się odpowiednie wartości HR zależne od rozkładu terapii stosowanych w 2L oraz w 3L+.

W ramach analizy ekonomicznej CUA Imbruvica 2022 [11] przeprowadzonej dla ibrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wartość ryzyka zgonu przed wystąpieniem progresji w ramieniu terapii standardowej przyjęto na takim samym poziomie, jak w ramieniu ibrutynibu. Ponadto przedstawione w ramach tej analizy wyniki porównania pośredniego między ibrutynibem a terapią standardową wskazują na brak istotności statystycznej wyznaczonego współczynnika HR dla przeżycia całkowitego pacjentów z nawrotowym/opornym MCL dla porównania ibrutynibu i terapii standardowej.

Tabela 7.
Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynibu z terapią standardową – CUA Imbruvica 2022 [11]

Porównanie	HR (95%CI)	
	Bez uwzględnienia korekty <i>cross-over</i>	Z uwzględnieniem korekty <i>cross-over</i>
Ibrutynib vs terapia standardowa	0,59 (0,34; 1,04)	0,57 (0,32; 1,02)

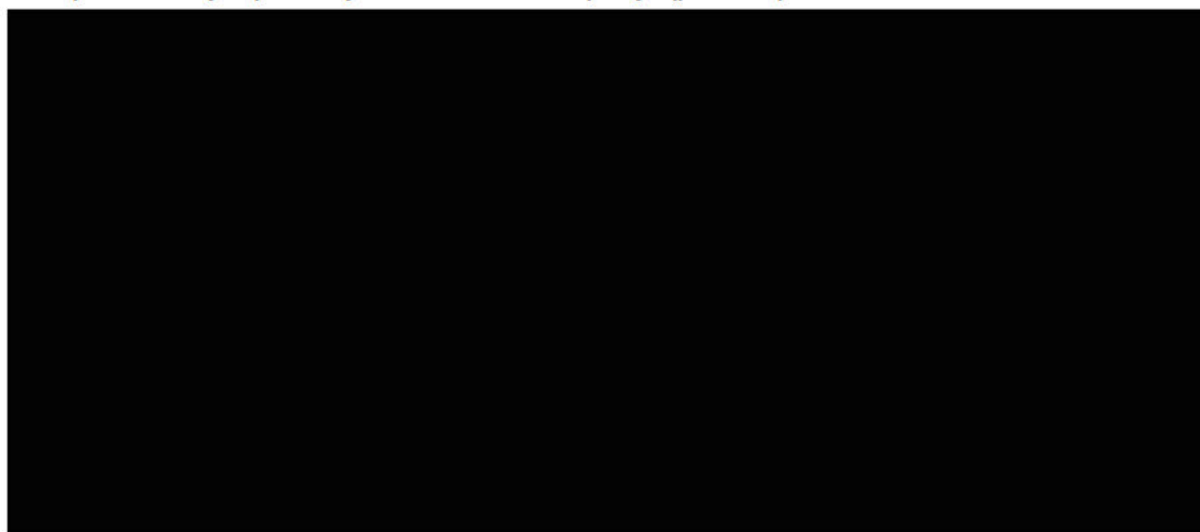
Na podstawie powyższych danych w niniejszej analizie przyjęto, że przeżycie pacjentów po niepowodzeniu terapii 1L nie zależy od rodzaju leczenia stosowanego w kolejnej linii. W konsekwencji w analizie do określenia śmiertelności pacjentów w stanach PF 2L oraz PD wykorzystano krzywe z badania TRIANGLE bazujące na skumulowanych danych o śmiertelności z obu ramion badania (IBR i ST). Śmiertelność po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L (ang. *post-1L failure mortality*) zdefiniowano jako czas od określonego zdarzenia niepowodzenia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny w badaniu. Autorzy globalnego modelu dopasowali do tych danych 6 standardowych rozkładów parametrycznych.

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych oraz krzywą Kaplana-Meiera wraz z dopasowanymi do niej krzywymi parametrycznymi.

Tabela 8.
Parametry AIC i BIC dopasowania krzywych parametrycznych do danych dot. śmiertelność po wystąpieniu
niepowodzenia leczenia 1L

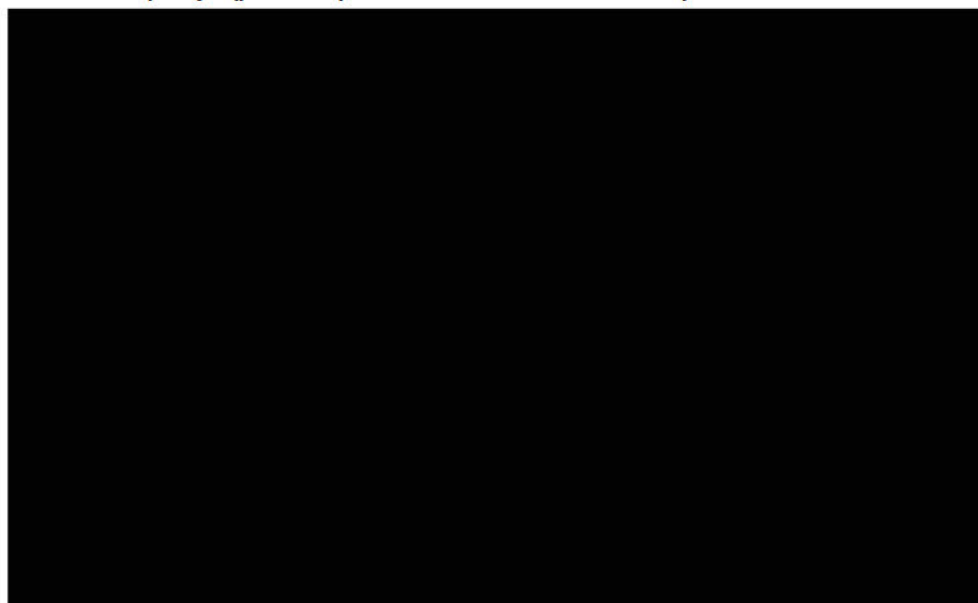
Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	671,8	674,8
Weibulla	667,8	673,9
Gompertza	660,2	666,3
Log-logistyczny	661,9	668,0
Log-normalny	659,9	666,0
Gamma	669,6	675,7

Wykres 8.
Ekstrapolowane krzywe parametryczne do śmiertelności po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L



Najbardziej dopasowanym rozkładem pod względem wartości AIC i BIC jest rozkład log-normalny i został on uwzględniony w obliczeniach analizy podstawowej. W ramach scenariusza PFM1 analizy wrażliwości rozważono uwzględnienie najbardziej pesymistycznej krzywej spośród dopasowanych (wykładniczej). Krzywa najbardziej optymistyczna wyznaczana przez rozkład Gompertza nie została uwzględniona w analizie wrażliwości ze względu na klinicznie niewiarygodny przebieg (krzywa od około 5. roku szybko się wypłaszcza).

Na podstawie danych z badania TRIANGLE nie było możliwości rozróżnienia śmiertelności w zależności linii leczenia (dane z badania TRIANGLE obejmowały zarówno śmiertelność w 2L, jak i w 3L+), dlatego przyjęto tą samą krzywą śmiertelności dla pacjentów w stanie zdrowia PF 2L oraz dla pacjentów w stanie PD.

Wykres 9.**Śmiertelność po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L – analiza podstawowa**

W analizie nie uwzględniono ostatecznie danych o śmiertelności krzywych z badania RAY-3001 ze względu na brak konieczności rozróżnienia efektywności w zależności od rodzaju leczenia stosowanego w kolejnych liniach leczenia oraz ze względu na dostępność odpowiednich danych o śmiertelności z głównego badania klinicznego TRIANGLE.

Prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu modelu zostało ograniczone przez śmiertelność populacji ogólnej (por. rozdz. 3.2.5).

3.2.5. Śmiertelność ogólna

Prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu modelu zostało ograniczone przez śmiertelność populacji ogólnej. W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu wśród kobiet i mężczyzn przyjęte w analizie, tj. dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące śmiertelności pacjentów w populacji ogólnej Polski w 2024 roku [12].

Tabela 9.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2024)

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	0,30%	0,39%	51	0,22%	0,61%
1	0,02%	0,03%	52	0,25%	0,67%
2	0,02%	0,02%	53	0,27%	0,74%
3	0,01%	0,02%	54	0,30%	0,81%
4	0,01%	0,01%	55	0,33%	0,89%
5	0,01%	0,01%	56	0,37%	0,98%
6	0,01%	0,01%	57	0,41%	1,07%

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
7	0,01%	0,01%	58	0,46%	1,17%
8	0,01%	0,01%	59	0,51%	1,27%
9	0,01%	0,01%	60	0,56%	1,39%
10	0,01%	0,01%	61	0,63%	1,52%
11	0,01%	0,01%	62	0,70%	1,66%
12	0,01%	0,01%	63	0,78%	1,82%
13	0,01%	0,02%	64	0,86%	2,00%
14	0,01%	0,02%	65	0,95%	2,18%
15	0,02%	0,02%	66	1,05%	2,37%
16	0,02%	0,03%	67	1,15%	2,57%
17	0,02%	0,04%	68	1,26%	2,77%
18	0,02%	0,05%	69	1,38%	2,97%
19	0,03%	0,06%	70	1,51%	3,18%
20	0,03%	0,07%	71	1,67%	3,40%
21	0,03%	0,07%	72	1,84%	3,65%
22	0,03%	0,08%	73	2,04%	3,91%
23	0,03%	0,08%	74	2,26%	4,20%
24	0,03%	0,09%	75	2,51%	4,52%
25	0,03%	0,09%	76	2,79%	4,87%
26	0,03%	0,09%	77	3,09%	5,26%
27	0,03%	0,10%	78	3,44%	5,70%
28	0,03%	0,11%	79	3,83%	6,19%
29	0,03%	0,11%	80	4,28%	6,74%
30	0,04%	0,12%	81	4,79%	7,37%
31	0,04%	0,13%	82	5,39%	8,09%
32	0,04%	0,14%	83	6,10%	8,92%
33	0,05%	0,16%	84	6,93%	9,86%
34	0,05%	0,17%	85	7,87%	10,91%
35	0,06%	0,18%	86	8,94%	12,04%
36	0,06%	0,19%	87	10,10%	13,23%
37	0,07%	0,20%	88	11,35%	14,46%
38	0,07%	0,22%	89	12,67%	15,72%
39	0,08%	0,23%	90	14,07%	17,02%
40	0,08%	0,25%	91	15,55%	18,35%
41	0,09%	0,27%	92	17,11%	19,74%
42	0,10%	0,29%	93	18,75%	21,17%
43	0,11%	0,31%	94	20,48%	22,65%
44	0,12%	0,33%	95	22,27%	24,17%
45	0,13%	0,36%	96	24,11%	25,73%
46	0,14%	0,39%	97	26,00%	27,31%
47	0,16%	0,43%	98	27,91%	28,91%
48	0,17%	0,47%	99	29,83%	30,52%
49	0,19%	0,51%	100	31,74%	32,13%
50	0,20%	0,56%			

3.3. Bezpieczeństwo

Za modelem globalnym w analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu interwencji lub komparatora z badania TRIANGLE.

Występowanie zdarzeń niepożądanych naliczono w modelu w pierwszym cyklu obliczeń, biorąc pod uwagę fakt, iż zdarzenia niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i wymagają postępowania doraźnego. Koszty oraz wpływ na QALY wyznaczono jako sumę iloczynu częstości występowania zdarzeń niepożądanych i kosztu leczenia / spadku użyteczności związanego z danym AE.

Poniżej przedstawiono częstość wartości uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 10.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	IBR	ST
Neutropenia	■	■
Niedokrwistość	■	■
Trombocytopenia	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■
Leukopenia	■	■
Zmniejszona liczba płytek krwi	■	■
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	■
Zmniejszona liczba białych krwinek	■	■
Zmniejszona liczba limfocytów	■	■
Zapalenie płuc	■	■
Zapalenie jamy ustnej	■	■
Nudności	■	■
Biegunka	■	■
Zapalenie błon śluzowych	■	■
Hipokaliemia	■	■

3.4. Użyteczności

3.4.1. Użyteczności stanów zdrowia

W ramach badania TRIANGLE nie zbierano danych dotyczących jakości życia pacjentów, nie było zatem możliwe określenie na jego podstawie użyteczności stanów zdrowia. W celu odnalezienia

danych literaturowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, analizie poddano przegląd systematyczny dotyczący użyteczności pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL otrzymany od Zamawiającego – szczegółowe informacje na temat tego przeglądu przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2.2). W ramach tego przeglądu nie odnaleziono odpowiednich danych dotyczących użyteczności pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL spełniających kryteria do ASCT. Jedyne odnalezione dane o użytecznościach MCL dotyczyły populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Ze względu na odmienną charakterystykę pacjentów niekwalifikujących się do ASCT w porównaniu z populacją docelową niniejszej analizy, wynikającą z oczekiwanego gorszego stanu zdrowia uniemożliwiającego przeprowadzenie przeszczepu, należy oczekiwać, że odnalezione wartości użyteczności są zaniżone w odniesieniu do populacji docelowej pacjentów spełniających kryteria do ASCT. Ponadto odnalezione dane pochodziły z analiz NICE i SMC z 2015 roku i zostały uznane za nieaktualne. W konsekwencji odnaleziony zestaw użyteczności nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

W celu określenia użyteczności stanów zdrowia w niniejszej analizie, za modelem globalnym wykorzystano użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania SHINE – dla stanu zdrowia FF 1L oraz danych z badania RAY-3001 – dla stanów zdrowia PF 2L oraz PD. Podejście takie zostało poparte opinią brytyjskich ekspertów klinicznych biorących udział w konsultacjach modelu globalnego.

Użyteczność stany zdrowia FF 1L

Badanie SHINE to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III porównujące ibrutinib w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (RB) oraz leczeniem podtrzymującym rytuksymabem z placebo + RB i leczeniem podtrzymującym rytuksymabem u pacjentów w wieku ≥ 65 lat z wcześniej nieleczonym MCL w stadium II, III lub IV, którzy nie kwalifikowali się do ASCT. Dane z tego badania wykorzystano do określania wartości użyteczności pacjentów bez niepowodzenia leczenia 1. linii. Podejście takie zostało uznane za właściwe przez brytyjskich ekspertów klinicznych, ponieważ podobnie jak w badaniu TRIANGLE, w badaniu SHINE uwzględniono pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, a interwencją ocenianą był ibrutinib w skojarzeniu z immunochemioterapią. W badaniu SHINE ibrutinib lub placebo podawano codziennie aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia badania, a dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie RB w otwartej próbie przez maksymalnie 6 cykli. Pacjenci, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na koniec leczenia RB, kontynuowali leczenie podtrzymujące rytuksymabem przez maksymalnie 2 lata.

W celu oszacowania wartości użyteczności stanu zdrowia FF 1L wykorzystano dane pacjenckie EQ-5D-5L z ramienia ibrutinib + RB w okresie bez progresji choroby (data odcięcia: czerwiec 2021 r., mediana czasu trwania badania: 83,75 msc.). Należy zauważyć, że punkt końcowy PFS zastosowany w badaniu SHINE różni się od punktu końcowego FFS zastosowanego w badaniu TRIANGLE. W przypadku uwzględnienia PFS pacjenci ze stabilizacją choroby po zakończeniu leczenia indukującego pozostają nadal w 1. linii leczenia, natomiast w modelu uwzględniającym FFS stabilizacja choroby po zakończeniu terapii indukcyjnej jest uznawana za niepowodzenie leczenia i pacjenci tacy przechodzą

do kolejnego stanu zdrowia PF 2L lub PD. Biorąc jednak pod uwagę niewielką liczbę zdarzeń wystąpienia stabilizacji choroby na koniec terapii indukcyjnej w badaniu TRIANGLE (██████████), należy uznać, że stan FFS nie różni się istotnie od stanu PFS. Ponadto badanie SHINE obejmowało starszych pacjentów (≥ 65 lat) niekwalifikujących się do ASCT, podczas gdy do badania TRIANGLE włączono młodszych pacjentów (≤ 65 lat) kwalifikujących się do ASCT. Rozbieżności te sugerują, że wartość użyteczności określona na podstawie badania SHINE może być niedoszacowana w odniesieniu populacji badania TRIANGLE.

Wartość użyteczności w stanie FF 1L została określona przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności przedstawionych w publikacji Golicki 2019 [13]. Do danych pacjenckich z ramienia ibrutinibu badania SHINE bez progresji choroby, został zastosowany model mieszany dla danych z powtarzanymi pomiarami (MMRM, ang. *mixed-model repeated measures*). Na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych model uwzględniał następujące zmienne: płeć, obecność zdarzeń niepożądanych podczas pomiaru EQ-5D (brak, stopień toksyczności I lub II, stopień toksyczności III lub wyższy), najbardziej aktualny stan sprawności ECOG, wyjściowe stadium choroby, obecność objawów typu B, poziom klirensu kreatyniny oraz informację o zajęciu szpiku kostnego. Do uzyskanych w modelu MMRM współczynników zastosowano wyjściową charakterystykę populacji badania TRIANGLE, otrzymując w ten sposób wartość użyteczności w stanie FF 1L równą ██████████ [14]. Podejście takie pozwala na uwzględnienie różnic w populacjach pacjentów pomiędzy badaniami SHINE i TRIANGLE oraz na odpowiednie dostosowanie wartości użyteczności do charakterystyki populacji z badania TRIANGLE w zakresie zmiennych uwzględnionych w modelu MMRM. Niemniej jednak wspomniana wcześniej rozbieżność między badaniami dotycząca wieku oraz różnice pomiędzy punktami końcowymi (FFS i PFS) w dalszym ciągu mogą prowadzić do niedoszacowania wartości użyteczności dla stanu FF 1L. Z tego powodu model globalny uwzględniał dodatkową korektę wartości użyteczności stanów zdrowia niwelującą potencjalne niedoszacowanie wynikające z różnic w wieku pacjentów między badaniami (w modelu globalnym uwzględniono brytyjskie normy użyteczności). Jednakże w niniejszej analizie odstępiono od takiego podejścia, ponieważ uzyskana na podstawie modelu MMRM wartość użyteczności dla norm polskich jest już względnie wysoka w porównaniu do użyteczności populacji ogólnej (por. rozdz. 3.4.2), a dodatkowa korekta ze względu na różnicę wieku w badaniach prowadziłaby do nierealistycznie wysokiej wartości użyteczności.

Użyteczności stanów zdrowia PF 2L i PD

Wartości użyteczności stanów zdrowia PF 2L oraz PD określono na podstawie badania RAY-3001. Badanie RAY-3001 jest wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy III porównującym ibrutinib w monoterapii z temsyrolimusem u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię zawierającą rytuksymab. W badaniu tym oceniano jakość życia pacjentów stosujących leczenie za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, a dane były zbierane w momencie włączenia do badania, co 3 tygodnie do 21 tygodnia, co 9 tygodni do 57. tygodnia a następnie co 24 tygodnie. Kwestionariusz na wejściu do badania wypełniło 250 pacjentów (w tym 130 leczonych ibrutinibem). W analizie uwzględniono

użyteczności określone na podstawie badania RAY-3001 przy uwzględnieniu polskich norm. Wartości użyteczności zostały zaczerpnięte bezpośrednio z analizy ekonomicznej CUA Imbruvica 2022 [11]. Dla stanu zdrowia PF 2L przyjęto wartość użyteczności równą wartości użyteczności stanu *PFS na leczeniu ibrutynibem* (0,889), a dla stanu PD – równą wartości dla stanu *po progresji* (0,763) z analizy BIA Imbruvica 2022.

Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia określone na podstawie badań SHINE oraz RAY-3001.

Tabela 11.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badań SHINE oraz RAY-3001

Stan zdrowia	Wartość (SE)	Źródło
FF 1L	██████	Na podstawie modelu MMRM dopasowanego do danych z badania SHINE (pacjenci w ramieniu ibrutynibu, bez progresji choroby), dostosowanego do charakterystyk pacjentów z badania TRIANGLE, normy polskie
PF 2L	0,889 (0,011)	Na podstawie danych z badania RAY-3001 dla pacjentów bez progresji choroby na terapii ibrutynibem, normy polskie
PD	0,763 (0,021)	Na podstawie danych z badania RAY-3001 dla pacjentów po progresji choroby, normy polskie

SE – błąd standardowy (ang. standard error)

Ponadto w modelu globalnym przyjęto korektę wartości użyteczności stanów zdrowia, zgodnie z którą wartość użyteczności pacjenta w danym wieku w modelu nie może być wyższa niż odpowiadająca mu wartość użyteczności dla populacji ogólnej. Wartości użyteczności dla populacji ogólnej przedstawiono w rozdz. 3.4.2. Należy zauważyć, że przyjęcie takiego ograniczenia w odniesieniu do uwzględnionych w analizie użyteczności stanów zdrowia określonych na podstawie polskich norm, spowodowałoby obniżenie wartości użyteczności w stanie zdrowia FF 1L z ██████ do 0,894 (średnia wartość użyteczności dla populacji ogólnej w wieku 57 lat, por. rozdz. 3.4.2), czyli niemal do poziomu wartości użyteczności stanu zdrowia w stanie PF 2L (0,889). Brak różnic w wartościach użyteczności między stanami FF 1L oraz PF 2L wydaje się nieintuicyjny i nie odzwierciedla oczekiwanej lepszej jakości życia pacjentów wynikających z braku wystąpienia niepowodzenia leczenia 1. linii leczenia. Dlatego w analizie podstawowej nie uwzględniono korekty ograniczającej wartości użyteczności stanów zdrowia przez użyteczność populacji ogólnej. Należy oczekiwać, że uwzględnienie zawyżonych wartości bezwzględnych użyteczności nie wpłynie istotnie na różnicę w QALY ani na wnioski z analizy, ponieważ kluczową determinantą wyników inkrementalnych są względne różnice między użytecznościami poszczególnych stanów zdrowia. W ramach scenariusza U1 analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie korekty ograniczającej wartości użyteczności stanów zdrowia przez użyteczność populacji ogólnej.

Tabela 12.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Scenariusz U1
	Wartość użyteczności bez korekty ograniczenia przez użyteczność populacji ogólnej	Wartość użyteczności z uwzględnieniem korekty ograniczenia przez użyteczność populacji ogólnej
FF 1L	■	0,894
PF 2L	0,889	0,889
PD	0,763	0,763

3.4.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym uwzględniono skorygowanie o wiek wartości użyteczności na podstawie danych o jakości życia populacji ogólnej. Wraz z wiekiem rośnie częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjenta uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjenta w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku 57 lat (por. rozdz. 3.1). W kolejnych cyklach modelu bazowe użyteczności stanów zdrowia zostały skorygowane o mnożnik wyznaczony jako stosunek wartości użyteczności dla pacjenta z populacji ogólnej będącej w wieku aktualnym w danym cyklu do wartości użyteczności dla pacjenta z populacji ogólnej w wieku 57 lat.

W modelu globalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Hernández 2023 [15]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono najnowszymi wartościami użyteczności dla populacji ogólnej Polski z publikacji Golicki 2021 [16] ważonymi rozkładem płci z badania TRIANGLE (por. rozdz. 3.1) (Tabela 13). Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 dla populacji ogólnej w Polsce oraz mnożniki użyteczności związane z wiekiem wyznaczone na ich podstawie zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 13, Tabela 14).

Tabela 13.
Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021

Wiek [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce		Średnia ^a
	Mężczyźni	Kobiety	
18-24	0,985	0,981	0,984
25-34	0,978	0,973	0,977
35-44	0,969	0,966	0,968
45-54	0,947	0,924	0,942
55-64	0,890	0,908	0,894
65-74	0,880	0,845	0,872
75 i więcej	0,780	0,749	0,773

a) średnia ważona rozkładem płci z badania TRIANGLE

Tabela 14.
Mnożniki użyteczności związane z wiekiem uwzględnione w analizie

Wiek pacjenta w modelu ekonomicznym [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej	Użyteczność dla pacjenta w wieku 57 lat	Mnożniki użyteczności uwzględnione w modelu
57-64	0,894	0,894	1,000
65-74	0,872		0,976
75 i więcej	0,773		0,865

3.4.3. Spadek użyteczności związany z podaniem dożylnym

W analizie zgodnie z założeniami modelu globalnego uwzględniono spadek użyteczności wynikający z podania dożylnego leku. Wartość spadku użyteczności dla stosowania terapii dożylnej określono na podstawie analizy NICE TA343 dla obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w nieleczonej przewlekłej białaczce limfocytowej [17]. Spadek ten został przypisany w sposób addytywny dla każdego podania dożylnego zastosowanego w danym cyklu. Jeśli w schemacie podaje się kilka leków w infuzji dożylnej, spadek użyteczności został uwzględniony osobno dla każdego leku dożylnego stosowanego w tym schemacie. Spadki zastosowano do leków stosowanych w 1. linii leczenia, kolejnych linii leczenia i chemioterapii wysokodawkowej (BEAM) stosowanej przed wykonaniem ASCT.

Tabela 15.
Spadek użyteczności związany z podaniem dożylnym

Parametr	Wartość	Źródło
Spadek użyteczności	-0,04	NICE TA343

W ramach scenariusza U2 analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadku użyteczności dla podań dożylnych.

3.4.4. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Ze względu na brak danych dotyczących spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi z badania TRIANGLE, w analizie za modelem oryginalnym spadki użyteczności oraz czas ich naliczania określono na podstawie dostępnych danych literaturowych (Tabela 16).

Tabela 16.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz czas ich naliczania uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania	Źródło
Neutropenia	-0,16	15 dni	NICE TA487 (TA796) [18]

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania	Źródło
Niedokrwistość	-0,09	23 dni	NICE TA487 (TA796) [18]
Trombocytopenia	-0,11	23 dni	NICE TA487 (TA796) [18]
Gorączka neutropeniczna	-0,16	15 dni	Założono jak dla neutropenii
Leukopenia	-0,16	15 dni	Założono jak dla neutropenii
Zmniejszona liczba płytek krwi	-0,11	23 dni	Założono jak dla trombocytopenii
Zmniejszona liczba neutrofili	-0,16	15 dni	Założono jak dla neutropenii
Zmniejszona liczba białych krwinek	-0,16	15 dni	Założono jak dla neutropenii
Zmniejszona liczba limfocytów	-0,16	15 dni	Założono jak dla neutropenii
Zapalenie płuc	-0,20	18 dni	Spadek użyteczności: NICE TA 891 [8]; Czas trwania: NICE TA487 (TA796) [18]
Zapalenie jamy ustnej	-0,22	14 dni	Brak danych, przyjęto jak dla infekcji z NICE TA891 [8]
Nudności	-0,22	14 dni	Brak danych, przyjęto jak dla infekcji z NICE TA891 [8]
Biegunka	-0,20	3 dni	Spadek użyteczności: NICE TA359 [19]; Czas trwania: NICE TA403 [20]
Zapalenie błon śluzowych	-0,22	14 dni	Brak danych, przyjęto jak dla infekcji z NICE TA891 [8]
Hipokaliemia	-0,16	15 dni	Założono jak dla neutropenii

Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w modelu ekonomicznym poprzez zastosowanie jednorazowego spadku użyteczności dla każdego zdarzenia niepożądanego. Zmniejszenie użyteczności zostało zastosowane w sposób bezwzględny (a nie względny) i naliczone odpowiednio dla każdego z ramion leczenia w pierwszym cyklu modelu.

3.5. Zużycie zasobów

3.5.1. Rozkład immunochemioterapii w ramieniu interwencji

i komparatora

Zgodnie z zaproponowanym PL [21] założono, że ibrutinib będzie stosowany w leczeniu indukującym w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną oraz prednizolonem (schemat R-CHOP) na przemian z rytuksymabem, cisplatyną, wysokimi dawkami cytarabiny oraz deksametazonem (schemat R-DHAP) lub (alternatywnie) z rytuksymabem, wysokimi dawkami cytarabiny, oksaliplatyną oraz deksametazonem (schemat R-DHAOx) stosowanymi łącznie przez 6 cykli leczenia. Przewidywane udziały schematów iCTH, jakie będą stosowane w skojarzeniu z ibrutinibem, uzyskano na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego. Badanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.5.3. Dawkowanie leków

W ramach niniejszej analizy określono schematy dawkowania substancji czynnych wchodzących w skład porównywanych interwencji (por. rozdz. 3.5.1). Szczegóły odnośnie przyjętego dawkowania zaprezentowano poniżej.

Dawkowanie ibrutinibu przyjęto na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego [21] oraz charakterystyki produktu leczniczego [24]. Zalecana dawka ibrutinibu wynosi 560 mg podawana doustnie 1 raz na dobę. Leczenie obejmuje 2 części:

- 1. część: obejmuje 6 cykli. Cykl trwa 21 dni.
 - Cykl 1., 3., 5.: ibrutynib w skojarzeniu z R-CHOP (ibrutynib w dniach 1-19 cyklu).
 - Cykl 2., 4., 6.: schemat R-DHAP (zamiennie z R-DHAOx) bez ibrutynibu.
- 2. część (leczenie podtrzymujące): obejmuje monoterapię ibrutynibem stosowanym raz na dobę przez 24 miesiące.

W analizie podstawowej przyjęto, że we wszystkich schematach wymagających zastosowania prednizonu lub prednizolonu (R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP/R-DHAOx, [REDACTED]), pacjenci będą stosować prednizolon, zgodnie z definicją schematu R-CHOP w charakterystyce produktu leczniczego ibrutynibu [24] oraz w projekcie programu lekowego [21]. W ramach scenariusza PrC analizy wrażliwości uwzględniono zastosowanie prednizonu, co jest zgodne z definicją schematu R-CHOP z badania TRIANGLE [23].

Dawkowanie schematów wchodzących w skład terapii IBR (R-CHOP/R-DHAP lub R-CHOP/R-DHAOx) określono na podstawie badania klinicznego TRIANGLE [23].

Dawkowanie schematów wchodzących w skład terapii ST, tj. [REDACTED] [REDACTED] określono na podstawie badania klinicznego TRIANGLE [23] oraz analizy ekonomicznej CUA Tecartus 2025 [25] (zlecenie nr 71/2025) dotyczącej terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka.

Dawkowanie rytuksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym po leczeniu indukującym IBR oraz ST określono za modelem globalnym na podstawie wytycznych praktyki klinicznej NCCN 2025 [6]. Przyjęto, że rytuksymab będzie podawany w dawce 375 mg/m² co 8 tygodni przez maksymalnie 3 lata.

Dawkowanie leków zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24).

Tabela 22.
Dawkowanie ibrutynibu uwzględnione w analizie

Lek	Droga podania	Dawka/ podanie	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Liczba podań/ cykl	Maksymalna liczba cykli
Ibrutynib – w cyklu 1., 3., 5.	PO	560 mg	1-19. w cyklu 1., 3., 5.	21	19	3
Ibrutynib – od 7. cyklu	PO	560 mg	1-21.	21	21	35 ^a

a) maksymalny czas leczenia ibrutynibem w terapii podtrzymującej wynosi 24 miesiące

Tabela 23.
Dawkowanie leków w schematach ICTH uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Droga podania	Dawka/ podanie	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Liczba podań/ cykl	Maksymalna liczba cykli
R-CHOP/R-DHAP: R-CHOP	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3

Schemat	Substancja	Droga podania	Dawka/podanie	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Liczba podań/cykl	Maksymalna liczba cykli
R-CHOP/R-DHAP: R-DHAP	Doksorubicyna	IV	50 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Winkrystyna	IV	1,4 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Prednizon / Prednizolon ^a	PO	100 mg	1-5.	21	5 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Deksametazon	PO	40 mg	1-4.	21	4 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Cytarabina	IV	2000 mg/m ²	2.	21	4 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Cisplatyna	IV	100 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Pegfilgrastym	S.C.	6 mg	6.	21	1 w cyklu 2., 4., 6.	3
R-CHOP/R-DHAOx: R-CHOP	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Cyklofosfamid	IV	750 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Doksorubicyna	IV	50 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Winkrystyna	IV	1,4 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 1., 3., 5.	3
	Prednizon / Prednizolon ^a	PO	100 mg	1-5.	21	5 w cyklu 1., 3., 5.	3
R-CHOP/R-DHAOx: R-DHAOx	Rytuksymab	IV	375 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Deksametazon	PO	40 mg	1-4.	21	4 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Cytarabina	IV	2000 mg/m ²	2.	21	4 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Oksaliplatyna	IV	130 mg/m ²	1.	21	1 w cyklu 2., 4., 6.	3
	Pegfilgrastym	S.C.	6 mg	6.	21	1 w cyklu 2., 4., 6.	3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Współczynniki RDI dla ibrutynibu oraz iCTH stosowanej w terapii IBR oraz ST określono na podstawie danych z badania TRIANGLE zgodnie z wartościami podanymi w modelu globalnym [6]. Wartości współczynników RDI zaimplementowane w obliczeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano brak uwzględnienia RDI dla ibrutynibu w kosztach leków, tj. przyjęcie wartości RDI na poziomie 100% (scenariusz RDI1).

Tabela 25.
Względna intensywność dawki (RDI) dla schematów uwzględnionych w analizie

Substancje	RDI	Źródło
Analiza podstawowa		
Ibrutynib – leczenie indukujące	████	TRIANGLE [6]
Ibrutynib – leczenie podtrzymujące	████	
Substancje w ramach iCTH	100%	
Scenariusz RDI1		
Ibrutynib – leczenie indukujące	100%	Założenie
Ibrutynib – leczenie podtrzymujące	100%	
Substancje w ramach iCTH	100%	

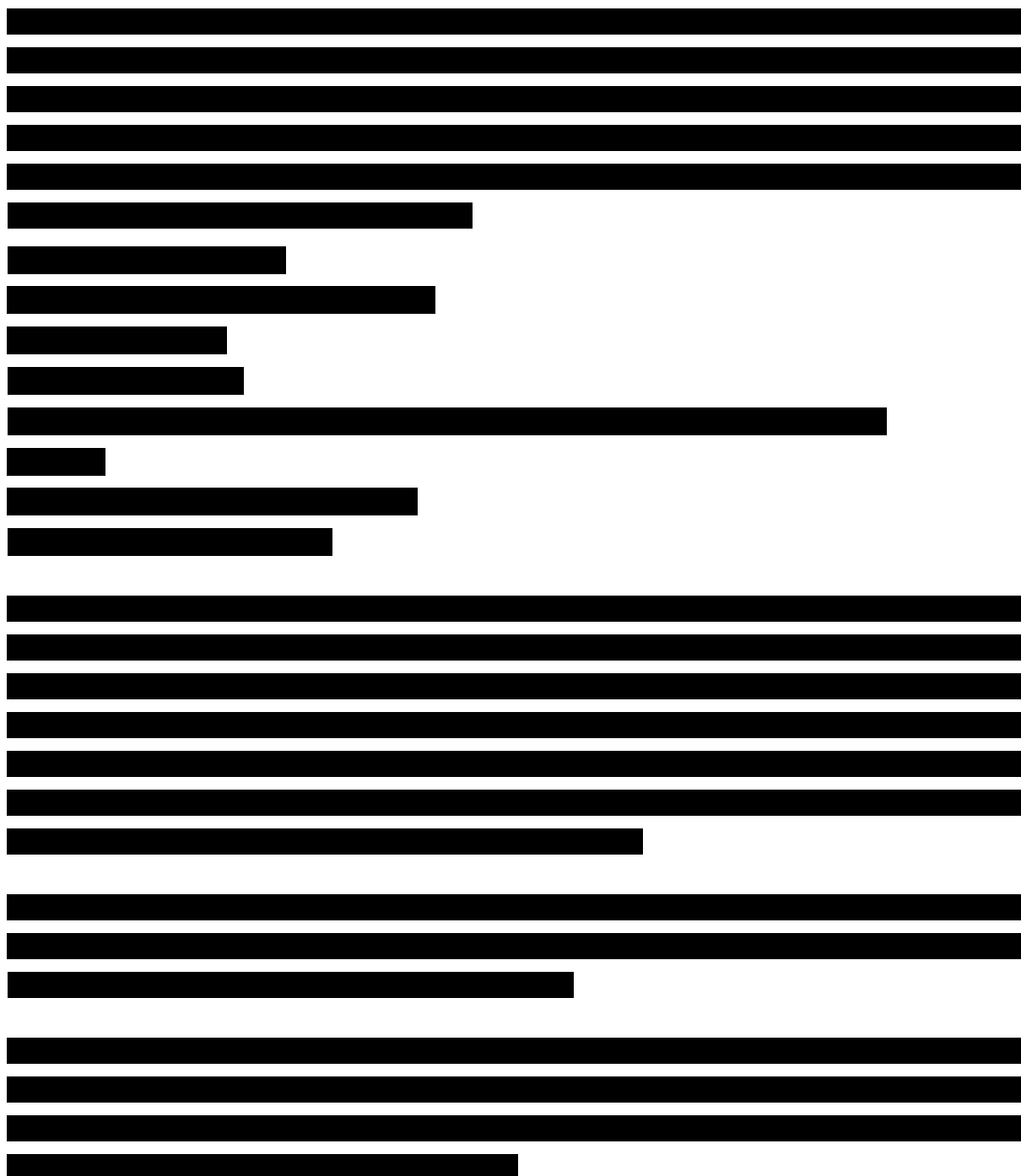
Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, nie uwzględniono RDI w kosztach leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

3.5.5. Kolejne linie leczenia

Odsetek pacjentów, którzy po niepowodzeniu 1. linii leczenia otrzymają 2. linię leczenia oraz odsetek pacjentów, którzy po progresji choroby w 2. linii leczenia otrzymają 3 i kolejną linię leczenia określono na podstawie wyników badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych. [REDACTED]

Tabela 26.
Odsetek pacjentów stosujących 2L oraz 3L+ – wyniki badania ankietowego – wartości przyjęte w analizie

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



Poniżej zestawiono podsumowanie rozkładów terapii stosowanych w 2L oraz 3L+ (Tabela 27, Tabela 28). Przedstawiono średnią spośród odsetków wskazanych przez ekspertów oraz zakres podanych odpowiedzi. Szczegółowe odpowiedzi ekspertów i przeliczenia przedstawiono w dołączonym do bibliografii arkuszu Excel z zestawieniem wyników badania ankietowego.

Tabela 28.
Rozkład terapii stosowanych w 3L+ – wyniki badania ankietowego

W kolejnym kroku eksperci wskazali rozkład stosowanych schematów iCTH stosowanych w kolejnych liniach leczenia (Tabela 29). Założono, że rozkład ten nie zależy od tego, czy pacjent jest leczony w 2L czy w 3L+ oraz jaką interwencję stosowano u niego w 1L.

Tabela 30.
Rozkład terapii stosowanych w 2L – wartości przyjęte w analizie

[illegible][illegible]

W celu oszacowania kosztów związanych ze stosowaniem leczenia po niepowodzeniu leczenia 1L, konieczne było określenie schematów dawkowania stosowanych w 2L i 3L+.

Dawkowanie ibrutynibu przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Imbruvica [24] oraz treści aktualnego programu lekowego B.12.M [26]. Dawkowanie breksukabtagenu autoleucelu przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Tecartus [27].

Dawkowanie R-GEMOX określono na podstawie informacji zawartych na stronie Network Site Specific Group (NSSG) [28]. Dawkowanie pozostałych schematów iCTH stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono na podstawie badania klinicznego TRIANGLE [23] oraz analizy ekonomicznej CUA Tecartus 2025 [25] (zlecenie nr 71/2025) dotyczącej terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu.

Strona 54

- pegfilgrastym,
- folinian wapnia,
- prednizolon,
- prednizon (uwzględniony w scenariuszu PrC – por. rozdz. 3.5.3).

Prednizolon, prednizon i deksametazon finansowane są w ramach wykazu otwartego, a pozostałe substancje finansowane są w ramach katalogu chemioterapii [26]. Koszt powyższych leków określono na podstawie:

- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. [26],
- danych refundacyjnych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2025 r. dostępnych za pośrednictwem portalu IkarPro [29]. W obliczeniach uwzględniono sumę wartości kwoty refundacji oraz sumę liczby zrefundowanych miligramów dla poszczególnych substancji w tym okresie;
- danych z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. [30]. W zależności od trendu średnich cen za jednostkę poszczególnych substancji przyjęto średnia wartość z ostatnich 12 miesięcy (w przypadku trendu stabilnego) lub wartość z ostatniego dostępnego miesiąca (w przypadku trendu rosnącego/malejącego).

Prednizolon i deksametazon finansowane są z odpłatnością ryczałtową, a prednizon z odpłatnością 0%. Dodatkowo leki te są wydawane bezpłatnie dla pacjentów 65+, poniżej 18. r.ż., a prednizolon i prednizon dodatkowo dla kobiet w ciąży. Wartość odpłatności pacjenta dla tych leków w porównaniu z całościowymi kosztami wykorzystanymi w analizie jest znikoma, dlatego w ramach analizy podstawowej założono, że płatnik publiczny ponosi pełne koszty tych leków. Założenie takie nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Z tego względu przyjęto, że przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. W ramach scenariusza PrDex analizy wrażliwości przedstawiono wydatki z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zdefiniowanych w Obwieszczeniu MZ odpłatności pacjenta dla tych leków.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym. Podsumowanie przyjętych kosztów poszczególnych leków wraz ze wskazaniem źródła, na podstawie którego przyjęto dany koszt, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 34). Przy wyborze danej ceny leku uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości.

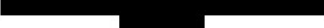
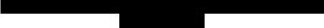
Tabela 34.
Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Jednostka	Przyjęte koszty za jednostkę	Źródło
Rytuksymab	mg	1,82 zł	Komunikat DGL
Cyklofosfamid – podanie dożylne	mg	0,04 zł	Komunikat DGL
Doksorubicyna	mg	0,71 zł	Dane refundacyjne NFZ
Winkrystyna	mg	29,26 zł	Dane refundacyjne NFZ
Deksametazon	mg	Analiza podstawowa: 0,85 zł Scenariusz PrDex: 0,64 zł (perspektywa NFZ)	Obwieszczenie MZ
Cytarabina	mg	0,09 zł	Komunikat DGL
Cisplatyna	mg	0,63 zł	Dane refundacyjne NFZ
Bendamustyna	mg	1,10 zł	Komunikat DGL
Metotreksat	mg	0,06 zł	Dane refundacyjne NFZ
Oksaliplatyna	mg	0,45 zł	Komunikat DGL
Mesna	mg	0,02 zł	Dane refundacyjne NFZ
Pegfilgrastym	mg	49,46 zł	Dane refundacyjne NFZ
Folinian wapnia	mg	0,17 zł	Dane refundacyjne NFZ
Prednizolon	mg	Analiza podstawowa: 0,12 zł Scenariusz PrDex: 0,07 zł (perspektywa NFZ)	Obwieszczenie MZ
Prednizon	mg	Scenariusz PrC: 0,10 zł	Obwieszczenie MZ

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania leków przedstawionego w rozdziale 3.5.3 wyznaczono koszty terapii na cykl leczenia (Tabela 35). Szczegółowe przeliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym.

Tabela 35.
Koszt leków na cykl leczenia dla poszczególnych schematów IBR i ST

Schemat	Długość cyklu [dni]	Koszt leków na cykl leczenia
Ibrutinib - w cyklu 1., 3., 5.	21	
	21	1 624 zł
	21	3 309 zł
	21	
	56	1 352 zł
Ibrutinib + R-CHOP / R-DHAP, następnie ibrutynib w monoterapii	21	
	21	1 624 zł
	21	3 299 zł
	21	
	56	1 352 zł
Ibrutinib + R-CHOP / R-DHAOx, następnie ibrutynib w monoterapii	21	
	21	1 624 zł
	21	3 299 zł
	21	
	56	1 352 zł

Schemat	Długość cyklu [dni]	Koszt leków na cykl leczenia
	28	1 352 zł
	28	1 352 zł
	28	1 352 zł
	28	1 352 zł
	28	1 352 zł
	28	1 352 zł
	28	1 352 zł
	28	1 352 zł
Rytuksymab - od 7. cyklu (leczenie podtrzymujące)	56	1 352 zł

3.6.3. Koszty podania leków

Koszty podania schematów stosowanych w ramach programu lekowego wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego z późniejszymi zmianami [31]. Wycena punktu dla świadczeń związanych z realizacją programu lekowego została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32].

Tabela 36.
Koszt podania immunoterapii – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,87 zł	910,17 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,87 zł	910,17 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,87 zł	202,26 zł

Ibrutinib podawany jest w formie doustnej, dlatego w analizie nie naliczono dodatkowego kosztu związanego z jego podaniem. Mając na uwadze schematy dawkowania ICTH stosowanych z ibrutinibem uwzględnione w niniejszej analizie (rozdz. 3.5.3) przyjęto, że w przypadku konieczności podania leków dożylnych lub podskórnych w ciągu co najmniej 2. kolejnych dni, koszt podania tych leków rozliczany jest w ramach *Hospitalizacji związanej z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000001). Natomiast w przypadku podania leków dożylnych lub podskórnych w ciągu pojedynczego dnia, koszt ich podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003).

Koszty podania schematów stosowanych poza programem lekowym wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w

sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii z późniejszymi zmianami [33]. Wycena punktu dla świadczeń związanych z realizacją katalogu chemioterapii została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32].

Tabela 37.
Koszt podania leku – chemioterapia

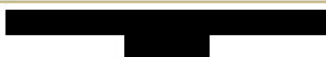
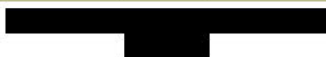
Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,87 zł	729,30 zł	
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	dzień 1-3	686	1,87 zł	1 282,82 zł
	dzień 4 i kolejny	612,73	1,87 zł	1 145,81 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,87 zł	338,47 zł	

Mając na uwadze schematy dawkowania iCTH stosowanych w ramach ST uwzględnione w niniejszej analizie (rozdz. 3.5.3), przyjęto, że w przypadku konieczności podania leków dożylnych lub podskórnych w ciągu co najmniej 2. kolejnych dni, koszt podania tych leków rozliczany jest w ramach *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych* (kod 5.08.05.0000170). Natomiast w przypadku podania leków dożylnych lub podskórnych w ciągu pojedynczego dnia, koszt ich podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175). Przyjęto, że leki w postaci doustnej nie implikują dodatkowego kosztu podania – wydawane są pacjentom w ramach hospitalizacji związanej z podaniem pozostałych substancji w schemacie.

Szczegółowe obliczenia kosztów przedstawione są na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym, natomiast podsumowanie kosztów zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt podania na cykl leczenia dla poszczególnych schematów IBR i ST

Schemat		Długość cyklu [dni]	Koszt podania na cykl leczenia
Ibrutynib + R-CHOP / R-DHAP, następnie ibrutynib w monoterapii	Ibrutynib - w cyklu 1., 3., 5.	21	910 zł
	R-CHOP - w cyklu 1., 3., 5.	21	
	R-DHAP - w cyklu 2., 4., 6.	21	2 730 zł
	Ibrutynib - od 7. cyklu	21	0 zł
	Rytuksymab - od 7. cyklu	56	910 zł
Ibrutynib + R-CHOP / R-DHAOx, następnie ibrutynib w monoterapii	Ibrutynib - w cyklu 1., 3., 5.	21	910 zł
	R-CHOP - w cyklu 1., 3., 5.	21	
	R-DHAOx - w cyklu 2., 4., 6.	21	2 730 zł
	Ibrutynib - od 7. cyklu	21	0 zł
	Rytuksymab - od 7. cyklu	56	910 zł

Schemat	Długość cyklu [dni]	Koszt podania na cykl leczenia
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
Rytuksymab - od 7 cyklu (leczenie podtrzymujące)	56	729 zł

Koszty podania leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia opisano w rozdziale 3.6.7.

3.6.4. Koszty związane z ASCT

Koszt procedury ASCT określony został na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2024 roku rozliczonej grupą JGP S21 – Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych zgodnie ze Statystykami NFZ [34] (Tabela 39). Wycena punktu dla tego świadczenia została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32]. Szczegółowe obliczenia kosztów przedstawione są na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym.

Tabela 39.
Koszt związany z ASCT

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (rok 2024)	Wycena punktu	Koszt związany z ASCT
S21 – Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	58 439	1,78 zł	104 117 zł

Zgodnie ze Statystykami NFZ [34] w 2024 roku u 69% pacjentów rozliczanych grupą S21 wykonano procedurę 99.25 *Wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego*, a chemioterapia stanowiła produkt dosumowany do grupy. Dlatego w analizie przyjęto, że w ramach kosztu hospitalizacji wyznaczonego powyżej (Tabela 39) rozliczany jest również koszt chemioterapii wysokodawkowej (BEAM) stosowanej przed wykonaniem ASCT i nie naliczono dodatkowego kosztu związanego z jej podaniem. Sposób rozliczania ASCT w Polsce nie rozróżnia samego pobrania komórek macierzystych oraz procedury ASCT, zatem w analizie przyjęto, że w koszcie grupy S21 uwzględnione są wszystkie koszty związane z procedurą ASCT.

3.6.5. Koszt kwalifikacji do PL

Koszt kwalifikacji pacjentów do terapii IBR w ramach programu lekowego B.12.FM do programu przyjęto na podstawie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Koszt tego świadczenia wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe z późniejszymi zmianami [31] (Tabela 40). Wycena punktu dla świadczeń związanych z realizacją programu lekowego została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32]. Szczegółowe obliczenia kosztów przedstawione są na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym.

Tabela 40.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	1,87	632,06 zł

3.6.6. Koszty monitorowania

3.6.6.1. KOSZTY MONITOROWANIA TERAPII

Monitorowanie terapii IBR w ramach programu lekowego

Monitorowanie terapii IBR rozliczane będzie w ramach programu lekowego. Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji i monitorowania terapii dla ibrutinibu u chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka zgodne z projektem programu lekowego oraz badania wykonywane w ramach kwalifikacji i monitorowania terapii dla ibrutinibu u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (Tabela 41).

Tabela 41.
Porównania badań wykonywanych w ramach kwalifikacji i monitorowania terapii ibrutinibem w 1L i kolejnych liniach leczenia

Ibrutinib u chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka	Ibrutinib u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka
Badania przy kwalifikacji	
1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);	
2. ocena wydolności wątroby:	
• oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),	
• oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;	
3. ocena wydolności nerek:	
• oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,	
• oznaczenie wskaźnika eGFR,	
• oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;	

Ibrutinib u chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka	Ibrutinib u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka
4. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5. oznaczenie stężenia albuminy; 6. oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 7. badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza; 8. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA; 9. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 10. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). 11. Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.	1. badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące: • morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2. badania wykonywane co 3 miesiące: • oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), • oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3. zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: • oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, • elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1. W trakcie 1. części terapii (6 cykli, jeden cykl trwa 21 dni) badania wykonywane przed każdym cyklem terapii: • morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); • oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), • oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2. W trakcie 2. części terapii (maks. 24 mies.) badania wykonywane co najmniej co 3 miesiące: • morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); • oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), • oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3. zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: • oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, • elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1. badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące: • morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2. badania wykonywane co 3 miesiące: • oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), • oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3. zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: • oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, • elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.
Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 6. cyklu leczenia i 24 miesiącach trwania leczenia podtrzymującego oraz w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu: 1. TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.	Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 3. cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia) oraz w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu: 1. TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.

Badania wykonywane w ramach kwalifikacji i monitorowania obu terapii są zbieżne, różnią się jedynie częstotliwością ich wykonywania. Biorąc pod uwagę, że dla ibrutinibu stosowanego w 2L+ badania są wykonywane nieco częściej niż planowane dla ibrutinibu w 1L, w niniejszej analizie dla ocenianej interwencji przyjęto konserwatywnie wycenę ryczałtu za diagnostykę na podstawie wyceny ryczałtu rocznego dla aktualnie refundowanej terapii ibrutinibem w 2L+. W tym celu uwzględniono wycenę świadczeń *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (polatuzumab, tafasytamab, ibrutinib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 1 rok leczenia oraz Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, mosunetuzumab, tafasytamab, ibrutinib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 2 i kolejny rok terapii.*

Koszty powyższych świadczeń określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe z późniejszymi zmianami

[31] (Tabela 55). Wycena punktu dla świadczeń związanych z realizacją programu lekowego została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32].

Tabela 42.
Koszt diagnostyki dla IBR w ramach PL B.12.FM

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (polatuzumab, tafasytamab, ibrutynib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 1 rok leczenia	2 728,50	1,87 zł	5 102,30 zł
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, mosunetuzumab, tafasytamab, ibrutynib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 2 i kolejny rok terapii	1 112,64	1,87 zł	2 080,64 zł

Poniżej przedstawiono wyznaczony na tej podstawie koszt monitorowania terapii IBR na cykl modelu (3 tygodnie) (Tabela 43). Szczegółowe obliczenia kosztów przedstawione są na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym.

Tabela 43.
Koszt monitorowania IBR w ramach programu lekowego PL B.12.FM

Kod świadczenia	Ryczałt roczny	Koszt / cykl modelu
1 rok leczenia IBR	5 102,30 zł	293,36 zł
2 i kolejny rok terapii IBR	2 080,64 zł	119,63 zł

Monitorowanie ST

Koszt monitorowania iCTH w ramach ST oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii z późniejszymi zmianami [33] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 44). Wycena punktu dla świadczeń związanych z chemioterapią została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32]. Szczegółowe obliczenia kosztów przedstawione są na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym.

Zgodnie z Zarządzeniem świadczenie to rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym w analizie przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące. Na potrzeby analizy oszacowano średni koszt monitorowania chemioterapii przypadający na jeden cykl modelu (3 tygodnie).

Tabela 44.
Koszt monitorowania – ST

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Liczba wizyt na rok	Koszt / cykl modelu
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000 008	270,4	1,87 zł	505,65 zł	6	174,43 zł

3.6.6.2. MONITOROWANIE PACJENTA BEZ NIEPOWODZENIA TERAPII 1L I BEZ AKTYWNEGO LECZENIA

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu pacjentów, u których nie wystąpiło niepowodzenie leczenia 1L oraz którzy nie otrzymują aktywnego leczenia. W analizie przyjęto, że tacy pacjenci odbywają 1 wizytę specjalistyczną u hematologa raz na 3 miesiące, co jest zgodne z zalecaniami ekspertów w zakresie częstotliwości wykonywania badań kontrolnych po leczeniu chłoniaków nieziarniczych [35–37]. Koszt wizyty określono na podstawie wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu – świadczenia w zakresie onkologii* zgodnie z Zarządzeniem Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późniejszymi zmianami [38] (Tabela 45). Wycena punktu dla tego świadczenia została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32]. Szczegółowe obliczenia kosztów przedstawione są na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym.

Tabela 45.
Wycena wizyty monitorującej u pacjentów bez niepowodzenia terapii 1L i bez aktywnego leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,90 zł	142,44 zł

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie koszt monitorowania pacjentów bez niepowodzenia terapii 1L i bez aktywnego leczenia na cykl (3 tygodnie) (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt monitorowania bez niepowodzenia terapii 1L i bez aktywnego leczenia

Nazwa świadczenia	Częstotliwość wizyt	Koszt świadczenia	Koszt na cykl modelu
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	raz na 3 miesiące	142,44 zł	32,76 zł

3.6.6.3. MONITOROWANIE PO NIEPOWODZENIU TERAPII 1L

W przypadku pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie 1L leczenia i przeszli do stanów PF 2L i PD, w analizie założono, że koszt ich monitorowania jest taki sam, jak koszt monitorowania iCTH. Tak przypisane koszty pokrywają w szczególności koszty monitorowania iCTH w 2L oraz 3L+. Koszt

monitorowania w stanach PF 2L i PD przyjęto zatem na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie Zarządzeniu Nr 71/2025/DGL z późniejszymi zmianami [33]) oraz przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszt monitorowania po niepowodzeniu terapii 1L (w stanach PF 2L i PD)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt / cykl modelu
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,87 zł	505,65 zł	174,43 zł

Część pacjentów w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu 1L stosuje terapię ibrutinibem lub autoleucel brexukabtagenu, które są finansowane w ramach programu lekowego. Zatem koszty monitorowania tych terapii mogą być wyższe niż przyjęty powyżej koszt monitorowania po niepowodzeniu terapii 1L. W celu zniwelowania ryzyka niedoszacowania kosztu monitorowania kolejnej linii leczenia, a równocześnie w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów, w analizie doliczono dodatkowy koszt monitorowania dla ibrutinibu i autoleucel brexukabtagenu stosowanych w kolejnych liniach, wyznaczony jako różnica pomiędzy kosztem monitorowania w ramach programu lekowego a przyjętym w analizie kosztem monitorowania po niepowodzeniu terapii 1L (Tabela 47). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdziale 3.6.7.

3.6.7. Koszty kolejnych linii leczenia

KOSZTY LEKÓW

W celu wyznaczenia kosztów kolejnych linii leczenia konieczne było oszacowanie kosztów jednostkowych następujących substancji czynnych:

- rytuksymab,
- cyklofosfamid – forma dożylna,
- cyklofosfamid – forma doustna,
- doksorubicyna,
- winkrystyna,
- deksametazon,
- cytarabina,
- cisplatyna,
- bendamustyna,
- lenalidomid,
- metotreksat,
- fludarabina,

W przypadku prednizolonu, prednizonu i deksametazonu, podobnie jak dla schematów stosowanych w 1L (por. rozdz. 3.6.1) w ramach analizy podstawowej założono, że płatnik publiczny ponosi pełne koszty tych leków. W ramach scenariusza PrDex analizy wrażliwości przedstawiono wydatki z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zdefiniowanych w Obwieszczeniu MZ odpłatności pacjenta dla tych leków.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym. Podsumowanie przyjętych kosztów poszczególnych leków wraz ze wskazaniem źródła, na podstawie którego przyjęto dany koszt, przedstawiono w rozdz. 3.6.2 (Tabela 34) oraz w tabeli poniżej (Tabela 49). Przy wyborze danej ceny leku uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości.

Tabela 49.
Koszty leków za mg w kolejnych liniach – dane przyjęte w analizie

Substancja	Jednostka	Przyjęte koszty za jednostkę	Źródło
Cyclofosamid – podanie doustne	mg	0,03 zł	Dane refundacyjne NFZ
Lenalidomid	mg	0,79 zł	Dane refundacyjne NFZ
Fludarabina	mg	8,19 zł	Dane refundacyjne NFZ
Gemcytabina	mg	0,07 zł	Dane refundacyjne NFZ
Ibrutynib	mg		
Autoleucel brexukabtagenu	opak.	1 319 760,00 zł	Obwieszczenie MZ

KOSZTY PODANIA

W analizie nie naliczono kosztu podania dla ibrutynibu w monoterapii, ponieważ jest to lek podawany doustnie.

Preparat Tecartus® jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z jego własnych limfocytów T i przeznaczony do jednorazowego podania w infuzji dożylniej. Celem przygotowania swoistego dla danego pacjenta leczenia, od pacjenta pobiera się białe krwinki w procesie leukaferesa [27].

Koszty związane z podaniem autoleucelu brexukabtagenu określono na podstawie analizy ekonomicznej CUA Tecartus 2025 [25]. Na koszty związane z podaniem tej terapii składają się: pobranie limfocytów T, terapia pomostowa, leczenie kondycjonujące, koszt tocilizumabu oraz hospitalizacja (JGP) z podaniem preparatu Tecartus®. Wartości uwzględnione w analizie CUA Tecartus 2025 [25] przedstawiono w analizie poniżej.

Tabela 50.

Koszty związane z podaniem autoleucelu brexukabtagenu – CUA Tecartus 2025 [25] – populacja FAS (pełna populacja badania ZUMA-2)

Kategoria	Koszt jednostkowy
Pobranie limfocytów T	8 199,13 zł
Terapia pomostowa	5 184,49 zł
Leczenie kondycjonujące	4 505,03 zł
Tocilizumab	5 745,85 zł
Hospitalizacja (JGP)	77 767,67 zł

W pierwszej kolejności zaktualizowano koszt hospitalizacji związanej z podaniem autoleucelu brexukabtagenu. Zgodnie z analizą CUA Tecartus 2025 założono, że koszt hospitalizacji związanej z podaniem preparatu Tecartus® rozliczony jest następującymi grupami JGP:

- S02 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni – dla 99% pacjentów oraz
- S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia – dla 1% pacjentów.

Koszty hospitalizacji w ramach rozważanych grup JGP określono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji w tych grupach za rok 2024 [34]. Średni koszt hospitalizacji związanej z infuzją preparatu Tecartus® ważony odsetkami pacjentów, u których jest rozliczany, przedstawiono poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.

Koszt hospitalizacji związanej z podaniem autoleucelu brexukabtagenu

Kod grupy	Nazwa grupy	Odsetek pacjentów	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (2024)	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji
5.51.01.0016002	S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	99%	52 868,72	1,87 zł	98 620,40 zł
5.51.01.0016003	S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	1%	7 017,81	1,87 zł	13 090,90 zł
Średnia ważona					97 765,11 zł

Ze względu na brak danych dotyczących udziałów schematów w terapii pomostowej oraz biorąc pod uwagę, że największym czynnikiem składowym kosztu związanym z podaniem autoleucelu brexukabtagenu jest hospitalizacja, koszty pozostałych kategorii kosztowych związanych z podaniem przyjęto zgodnie z wartościami kosztów oszacowanymi w CUA Tecartus 2025 powiększonymi proporcjonalnie według współczynnika wzrostu określonego na podstawie zaktualizowanych kosztów hospitalizacji w odniesieniu do kosztu hospitalizacji w CUA Tecartus 2025 ($97\,765\text{ zł} / 77\,768\text{ zł} = 1,26$).

Tabela 52.

Koszty związane z podaniem autoleucelu brexukabtagenu – wartości przyjęte w analizie

Kategoria	Koszt jednostkowy
Pobranie limfocytów T	10 307,48 zł
Terapia pomostowa	6 517,65 zł
Leczenie kondycjonujące	5 663,47 zł
Tocilizumab	7 223,36 zł
Hospitalizacja (JGP)	97 765,11 zł

Koszty podania schematów iCTH wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii z późniejszymi zmianami [33].

Tabela 53.

Koszt podania leku – chemioterapia

Nazwa świadczenia		Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków		390	1,87 zł	729,30 zł
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	dzień 1-3	686	1,87 zł	1 282,82 zł
	dzień 4 i kolejny	612,73	1,87 zł	1 145,81 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii		181	1,87 zł	338,47 zł

Mając na uwadze schematy dawkowania iCTH w kolejnych liniach uwzględnione w niniejszej analizie (rozdz. 3.5.6), przyjęto, że w przypadku konieczności podania leków dożylnych lub podskórnych w ciągu co najmniej 2. kolejnych dni, koszt podania tych leków rozliczany jest w ramach *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych* (kod 5.08.05.0000170). Natomiast w przypadku podania leków dożylnych lub podskórnych w ciągu pojedynczego dnia, koszt ich podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175). Założono, że leki w postaci doustnej nie implikują dodatkowego kosztu podania – wydawane są pacjentom w ramach hospitalizacji związanej z podaniem pozostałych substancji w schemacie. W przypadku lenalidomidu stosowanego w monoterapii przyjęto, że koszt podania można przybliżyć zakładając, że lek w dawce zaopatrującej pełny cykl leczenia wydawany jest pacjentowi raz na cykl w ramach świadczenia *Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*.

DODATKOWE KOSZTY KWALIFIKACJI I MONITOROWANIA LECZENIA

Koszt kwalifikacji pacjentów do terapii ibrutinibem i autoleucelem brexukabtagenu w ramach programu lekowego B.12.FM do programu przyjęto na podstawie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Koszt tego świadczenia wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej z późniejszymi zmianami [31] (Tabela 54). Wycena punktu dla świadczeń

związanych z realizacją programu lekowego została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ [32].

Tabela 54.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	1,87 zł	632,06 zł

Ponadto dla terapii ibrutinibem i autoleucelem brexukabtagenu doliczono dodatkowe koszty monitorowania wynikające z różnicy między kosztem monitorowania w programie lekowym a świadczeniem *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (por. rozdz. 3.6.6) którego koszt naliczany jest wszystkim pacjentom w stanie PF 2L i PD.

Zgodnie z zapisami PL B.12.FM dla autoleucelu brexukabtagenu maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od jego dnia podania. Koszt monitorowania terapii autoleucelem brexukabtagenu określono na podstawie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem albo breksukabtagenem autoleucelu – monitorowanie terapii*.

Koszt monitorowania terapii ibrutinibem określono na podstawie świadczeń *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (polatuzumab, tafasytamab, ibrutinib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 1 rok leczenia* oraz *Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, mosunetuzumab, tafasytamab, ibrutinib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 2 i kolejny rok terapii*.

Koszty powyższych świadczeń określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe z późniejszymi zmianami [31] (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt diagnostyki w ramach PL B.12.FM

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (polatuzumab, tafasytamab, ibrutinib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 1 rok leczenia	2 728,50	1,87 zł	5 102,30 zł
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab, mosunetuzumab, tafasytamab, ibrutinib, epkorytamab, glofitamab, zanubrutynib, lonkastuksymab) – 2 i kolejny rok terapii	1 112,64	1,87 zł	2 080,64 zł
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki z dużych komórek B aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem albo breksukabtagenem autoleucelu – monitorowanie terapii	4 780,00	1,87 zł	8 938,60 zł

Schemat	Długość cyklu [dni]	Koszt leków / cykl leczenia	Koszt podania / cykl leczenia	Dodatkowy koszt monitorowania
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■

RTX - rytuksymab

3.6.8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyznaczono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk NFZ dla odpowiednich Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) (dane za rok 2024) [34] (Tabela 58). Szczegółowe grupy JGP wybrane do oszacowania kosztów oraz szczegółowe obliczenia przedstawiono na zakładce *HTAC_Polish Costs* w załączonym modelu ekonomicznym.

Tabela 58.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AE
Neutropenia	11 822 zł
Niedokrwistość	11 822 zł
Trombocytopenia	11 822 zł
Gorączka neutropeniczna	11 822 zł
Leukopenia	11 822 zł
Zmniejszona liczba płytek krwi	11 822 zł
Zmniejszona liczba neutrofili	11 822 zł
Zmniejszona liczba białych krwinek	11 822 zł
Zmniejszona liczba limfocytów	11 822 zł
Zapalenie płuc	7 635 zł
Zapalenie jamy ustnej	2 040 zł
Nudności	4 407 zł
Biegunka	4 407 zł
Zapalenie błon śluzowych	3 586 zł
Hipokaliemia	5 445 zł

3.6.9. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi miesiąc.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [32] oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [39] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszty jednostkowe opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	119,81 zł	7,19
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	117,84 zł	1,08

Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu średniego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w 2026 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym. W poniższej tabeli (Tabela 60) przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 60.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	861,46 zł	62%	30,4	26 220,65 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	127,27 zł	38%	30,4	3 873,68 zł
Średni koszt				17 688,91 zł

4. Wyniki

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[illegible]

4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

[illegible]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania IBR zamiast ST wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania IBR zamiast ST wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł).

Tabela 63.
Wyniki analizy ekonomicznej – współczynnik ICER / ICUR, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	IBR vs ST
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]
ICER [zł/LY]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

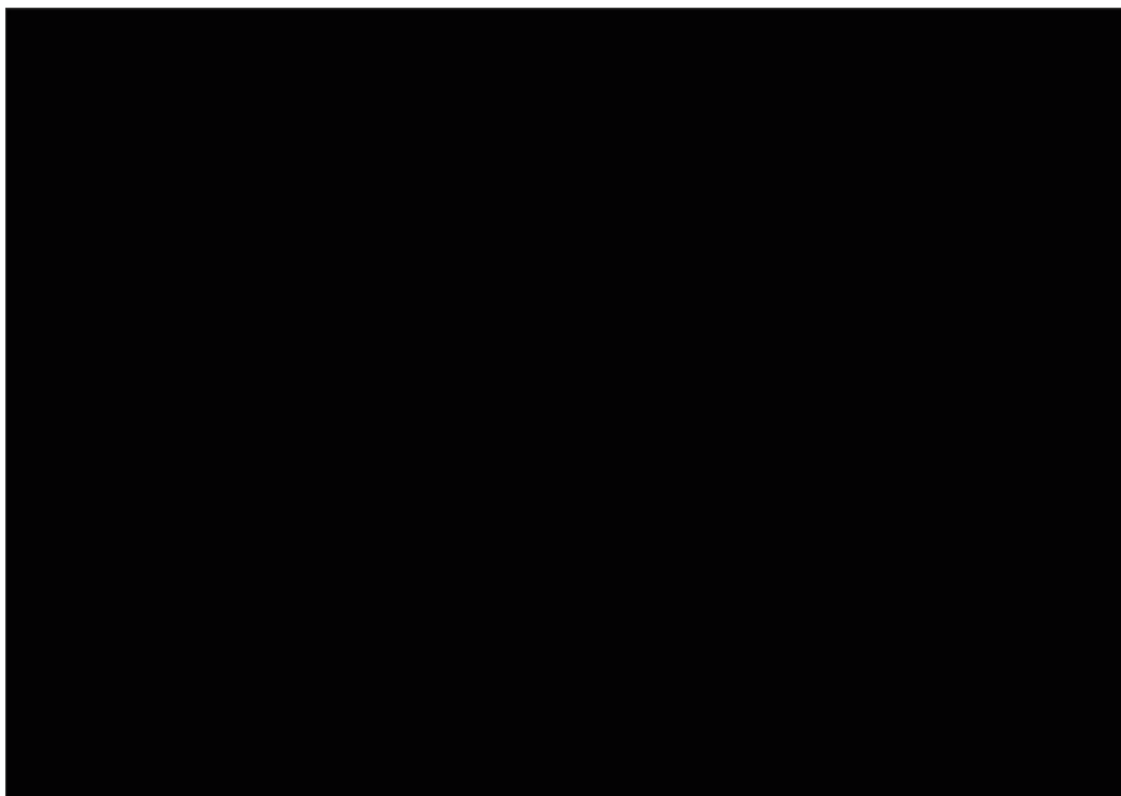
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 13.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania IBR vs ST – z uwzględnieniem RSS



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 67.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (43 lata)	23 lata	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
TTF1	Rozkład krzywych TTF (Weibulla)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.2.1)
TTF2		Wykładniczy	
ProgE	Struktura modelu dla 1L (oparta na FFS)	Struktura oparta na PFS	Alternatywne założenie (Rozdz. 2.2, 3.2.1, 3.2.2)
PFM1	Rozkład krzywej śmiertelności po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L (Log-normalny)	Wykładniczy	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.4)
U1	Wartości użyteczności stanów zdrowia (bez korekty ograniczenia przez użyteczność populacji ogólnej)	Z uwzględnieniem korekty ograniczenia przez użyteczność populacji ogólnej	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.2)
U2	Spadek użyteczności związany z podaniem dożylnym (-0,04)	Brak uwzględnienia spadku użyteczności zawiązanego z podaniem dożylnym	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.3)
1L_D1	- Rozkład schematów iCTH stosowanych w ramach interwencji IBR oraz ST - Odsetek pacjentów, u których wykonano ASCT - Odsetek pacjentów, u których zastosowano leczenie podtrzymujące rytuksymabem (na podstawie badania ankietowego)	Rozkład schematów iCTH stosowanych w ramach interwencji IBR oraz ST: na podstawie badania TRIANGLE - 100% pacjentów stosujących R-CHOP/R-DHAP	Alternatywne źródło danych / założenie (Rozdz. 3.5.1, 3.5.2)
1L_D2		Odsetek pacjentów, u których wykonano ASCT, odsetek pacjentów, u których zastosowano leczenie podtrzymujące rytuksymabem: na podstawie badania TRIANGLE	
1L_D2		Rozkład schematów iCTH stosowanych w ramach interwencji IBR oraz ST: na podstawie badania TRIANGLE - 100% pacjentów stosujących R-CHOP/R-DHA0x	
1L_D3		Odsetek pacjentów, u których wykonano ASCT, odsetek pacjentów, u których zastosowano leczenie podtrzymujące rytuksymabem: na podstawie badania TRIANGLE	
1L_D3		Rozkład schematów iCTH stosowanych w ST: Najtańszy schemat iCTH	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1L_D4		Rozkład schematów iCTH stosowanych w ST: Najdroższy schemat iCTH	
RDI1	Wartość RDI dla ibrutinibu () dla leczenia indukującego, () dla leczenia podtrzymującego)	100%	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5.4)
PrC	Glikokortykosteroid stosowany w schematach R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP/R-DHAox, (Prednizolon)	Prednizon	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5.3, 3.5.6)
PrDex	Odpłatność NFZ dla prednizolonu i deksametazonu (pełna odpłatność płatnika)	Przy uwzględnieniu odpłatności ryczałtowej pacjenta (perspektywa NFZ)	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.2, 3.6.7)

6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 68.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS

[illegible]

[illegible]

6.3.Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego analiz ekonomicznych (rozdz. A.2.1) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy. W związku z brakiem innych wyników do porównania z wynikami niniejszej analizy przeprowadzenie walidacji konwergencji było niemożliwe.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu globalnego.

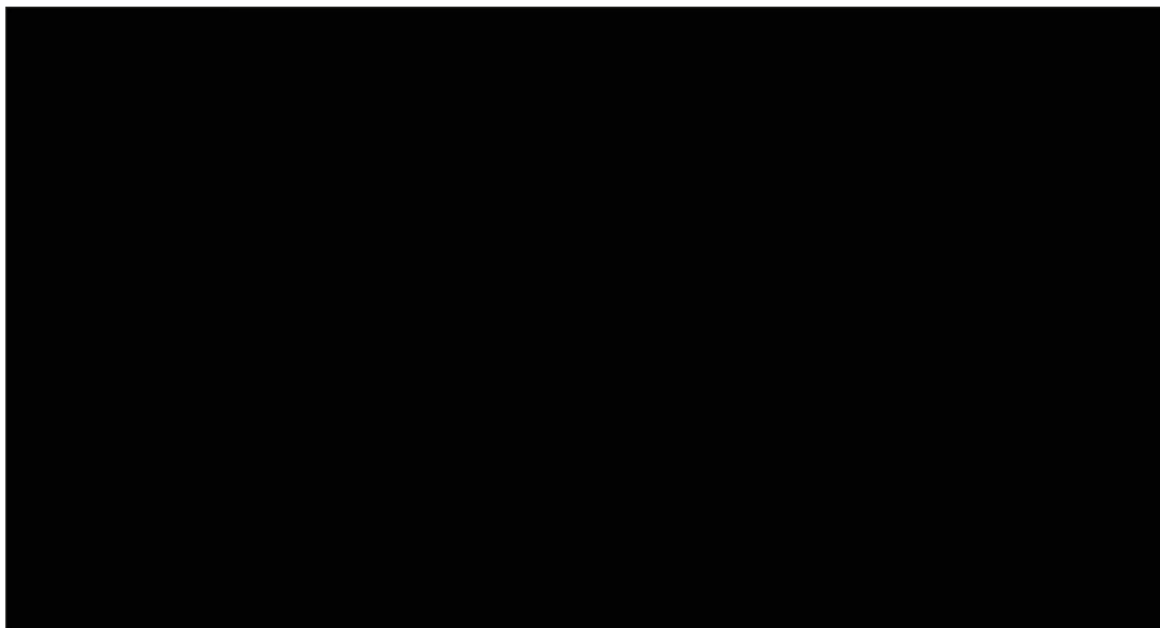
Wygenerowane przez model semi-Markowa wartości FFS i OS porównano z obserwowanymi danymi krzywych Kaplana-Meiera z badania TRIANGLE. Wyniki generowane przez model w dobrze odzwierciedlają obserwowane w badaniu klinicznym dane dotyczące FFS i OS (Wykres 14, Wykres 15).

Ponadto porównano wyniki modelowania z wynikami innych długoterminowych badań klinicznych:

- wygenerowana w modelu mediana OS dla ST (██████████) jest zbliżona do mediany OS z badania MCL2 [40] (12,7 roku), w którym oceniano intensywny schemat immunochemioterapii + ASCT (tzw. schemat NORDIC) w 1L MCL;
- wygenerowane w modelu wartości OS są zbliżone z wynikami badania LyMA [41], oceniającego znaczenie leczenia podtrzymującego rytuksymabem po ASCT u pacjentów w 1L MCL (7-letnie OS wygenerowane dla ST = ██████████ vs 7-letnie OS w badaniu LyMA = 69,5%).

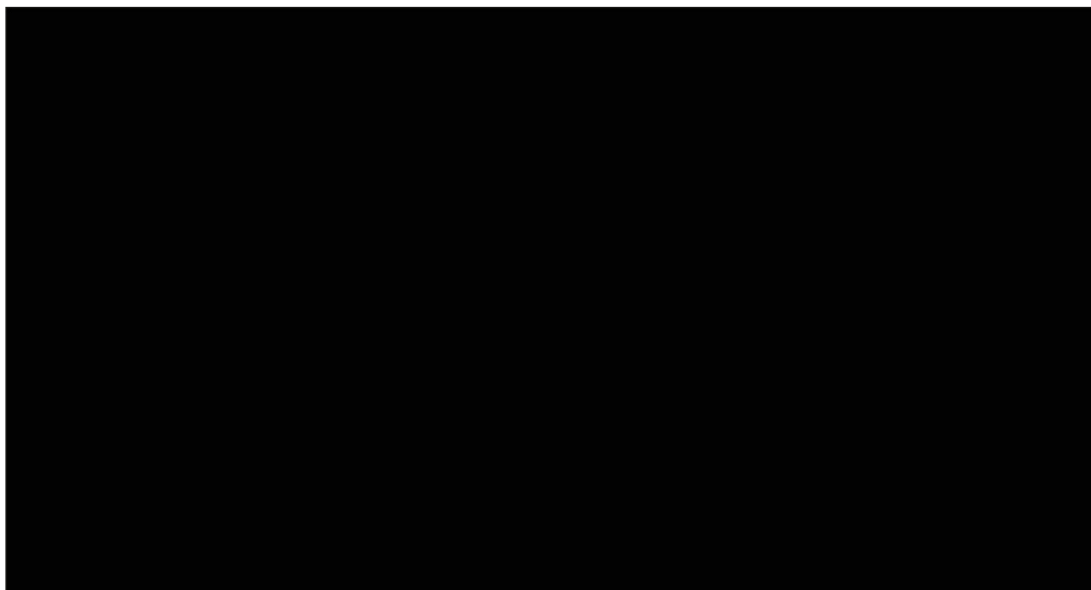
Wykres 14.

Porównanie krzywej FFS generowanej przez model ekonomiczny z krzywymi Kaplana-Meiera z badania TRIANGLE



Wykres 15.

Porównanie krzywej OS generowanej przez model ekonomiczny z krzywymi Kaplana-Meiera z badania TRIANGLE



8. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania IBR zamiast ST wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania IBR zamiast ST wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności.

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia IBR przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż ST. Mimo wyższych kosztów IBR w porównaniu z ST, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności. Wyniki wskazują zatem na wysoką opłacalność interwencji ocenianej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy

dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Imbruvica®.

Wnioskowana interwencja stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę dotyczącą dostępu do skutecznej terapii pierwszej linii MCL, umożliwiającą opóźnienie progresji oraz uzyskanie długotrwałej oraz głębokiej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym poziomie toksyczności u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT.

9. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów zaczerpnięto z badania TRIANGLE. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Parametry modelowane przez krzywe TTF, PFS 2L oraz śmiertelności dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badań TRIANGLE oraz RAY-3001. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.
- Wartość HR zastosowana w analizie w celu wyznaczenia PFS dla schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii stosowanych w 2L pochodzi z analizy CUA Imbruvica 2022, gdzie pierwotnie została określona dla pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, bez ograniczenia do subpopulacji pacjentów w 2 linii leczenia MCL (która odpowiadałaby populacji pacjentów w rozważanym aktualnie stanie PF 2L modelu). Brak jest dokładniejszych danych HR zawężonych do pacjentów po dokładnie 1 linii leczenia z badania RAY-3001.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności schematu IBR – ibrutinibu (Imbruvica®) stosowanego w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)⁴ przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowanego w maksymalnie 2-letniej monoterapii w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT)

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność IBR w porównaniu z ST analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W analizie wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego, który zaadaptowano odpowiednio do warunków polskich. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie najlepszych dostępnych danych.

Model ekonomiczny został opracowany w programie Microsoft Excel. Na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych biorących udział w konsultacjach modelu globalnego, w obliczeniach uwzględniono model typu semi-Markowa. Podejście to umożliwia długoterminową prognozę przeżycia pacjentów z wykorzystaniem danych specyficznych dla poszczególnych linii leczenia. Pozwala to uniknąć niepewności związanej z bezpośrednią ekstrapolacją długoterminową krzywych przeżycia całkowitego z badania TRIANGLE. Podejście to pozwala również na bardziej precyzyjne uwzględnienie skuteczności i kosztów w kolejnych liniach leczenia i było uprzednio stosowane w ramach raportów HTA dla terapii pierwszego rzutu w innych wskazaniach, takich jak nawracający/oporny na leczenie MCL i przewlekła białaczka limfocytowa [7, 8].

Głównym badaniem klinicznym wykorzystanym w niniejszej analizie do określenia efektywności interwencji ocenianej oraz komparatora było badanie TRIANGLE – randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT), umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IBR z ST w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniali kryteria do ASCT. Dodatkowo do określenia efektywności terapii w kolejnych liniach leczenia zaimplementowano dane z badania RAY-3001 – randomizowanego, otwartego, wieloośrodkowego badania fazy III, do którego włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka porównujące terapię ibrutinibem z terapią temsyrolimusem.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia IBR przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż ST. Mimo wyższych kosztów IBR w porównaniu z ST, w

⁴ R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon

R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna

R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności. Wyniki wskazują zatem na wysoką opłacalność interwencji ocenianej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Imbruvica®.

Wnioskowana interwencja stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę dotyczącą dostępu do skutecznej terapii pierwszej linii MCL, umożliwiającej opóźnienie progresji oraz uzyskanie długotrwałej oraz głębokiej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym poziomie toksyczności u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT.

11. Bibliografia

1. [redacted] (2026) Analiza problemu decyzyjnego. Terapia ibrutinibem (Imbruvica®) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) spełniających kryteria do ASCT. HTA Consulting 2026.
2. [redacted] (2026) Analiza kliniczna. Terapia ibrutinibem (Imbruvica®) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) spełniających kryteria do ASCT. HTA Consulting 2026.
3. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzględnione-we-21888154> (7.1.2026).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> (23.2.2026).
6. [redacted]
7. (2018) National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>.
8. (2023) National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta891>.
9. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021-2023 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen-obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2021-2023-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,12.html> (24.2.2026).
10. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
11. (2022) Ibrutinib (Imbruvica) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 81/2022. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/081/AW/81_AW_OT.4231.42.2022_Imbruvica_AE.pdf.
12. GUS. Trwanie życia w 2024 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html> (11.3.2026).
13. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
14. [redacted]
15. Hernandez-Alava M, Pudney S, Wailoo A. (2022) Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK, Report by the Decision Support Unit. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.
16. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
17. (2015) National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance 343. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82602606162373>.
18. (2022) National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. NICE technology appraisal guidance 796. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta796>.
19. (2015) National Institute for Health and Care Excellence. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. NICE technology appraisal guidance 359. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/chapter/2-the-technology>.

20. (2019) National Institute for Health and Care Excellence. Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. NICE technology appraisal guidance 403. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403>.
21. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.
22. 
23. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote V, Shpilberg O, Gomes da Silva M, Leppä S, Jiang L, Stilgenbauer S, et al. (2024) Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 403(10441):2293–2306.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Imbruvica (Ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf (3.3.2026).
25. Breksucabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 71/2025. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/071/AW/71_AW_Tecartus_OT.423.1.32.2025_AE.pdf (3.3.2026).
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (24.2.2026).
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Tecartus (breksucabtagen autoleucel). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220902156735/anx_156735_pl.pdf (3.3.2026).
28. Network Site Specific Group (NSSG) – Haematology Lymphoma & CLL group. R-GemOx. Dostęp: <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-100-r-gem-ox.pdf> (3.3.2026).
29. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (1.3.2026).
30. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8900.html> (1.3.2026).
31. Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe - tekst ujednolicony. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43781/> (20.2.2026).
32. Informator o zawartych umowach. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (6.2.2025).
33. Zarządzenie Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia - tekst ujednolicony. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43777/>.
34. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (2.3.2026).
35. Ryan C, Kelly D, Gupta RK, O Leary H, Clifford R, Jalali A, McKenna Beattie F, Baker S, Hackett F. (2025) Lymphoma follow-up pathway: A 10-year study to guide practice. *European Journal of Oncology Nursing* 74:102757.
36. Canadian Cancer Society. (2023) Follow-up after treatment for non-Hodgkin lymphoma. Dostęp: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/treatment/follow-up> (5.3.2026).
37. (2025) What is the recommended frequency for imaging in mantle cell lymphoma (MCL)? Dostęp: <https://droracle.ai/articles/38738/what-is-the-recommended-frequency-for-imaging-in-mantle> (5.3.2026).
38. Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna - tekst ujednolicony. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43724/>.
39. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
40. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Råty R, Laurell A, Eloranta S, Smedby KE, Husby S, Pedersen LB, Andersen NS, Eriksson M, Kimby E, Bentzen H, Kuittinen O, Lauritzsen GF, et al. (2016) 15-year follow-up

- of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 175(3):410–418.
41. Gouill SL, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, et al. (2017) Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 377(13):1250–1260.
 42. (2025) Systematic literature review update of economic and humanistic evidence in mantle cell lymphoma. Report. Version 3.0.
 43. (2015) National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma. NICE technology appraisal guidance 370. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta370/documents/committee-papers>.
 44. (2015) SMC No. (1075/15): Bortezomib (Velcade®).
 45. Witzens-Harig M, Reiz M, Heiss C, Benner A, Hensel M, Neben K, Dreger P, Kraemer A, Ho AD. (2009) Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Hematol* 88(1):51–57.

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	23
Tabela 2.	Parametry AIC i BIC łączonego dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTF z badania TRIANGLE	25
Tabela 3.	Śmiertelność przed wystąpieniem niepowodzenia leczenia / progresji choroby – dane uwzględnione w analizie.....	29
Tabela 4.	Parametry AIC i BIC dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej PFS 2L dla ibrutynibu z badania RAY-3001.....	30
Tabela 5.	Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji dla porównania ibrutynibu z terapią standardową – CUA Imbruvica 2022 [11].....	31
Tabela 6.	Wartości HR dla porównania ibrutynibu ze schematami 2L – wartości przyjęte w analizie	32
Tabela 7.	Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynibu z terapią standardową – CUA Imbruvica 2022 [11]	33
Tabela 8.	Parametry AIC i BIC dopasowania krzywych parametrycznych do danych dot. śmiertelność po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L.....	34
Tabela 9.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2024).....	35
Tabela 10.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	37
Tabela 11.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badań SHINE oraz RAY-3001	40
Tabela 12.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie	41
Tabela 13.	Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021	41
Tabela 14.	Mnożniki użyteczności związane z wiekiem uwzględnione w analizie.....	42
Tabela 15.	Spadek użyteczności związany z podaniem dożylnym.....	42
Tabela 16.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz czas ich naliczania uwzględnione w analizie.....	42
		44
Tabela 18.	Rozkład schematów ICTH stosowanych w ramach interwencji IBR oraz ST – wartości uwzględnione w analizie.....	45
Tabela 19.	Odsetki pacjentów otrzymujących ASCT oraz leczenie podtrzymujące – wyniki badania ankietowego	45
Tabela 20.	Odsetki pacjentów otrzymujących ASCT oraz leczenie podtrzymujące – badanie TRIANGLE	46
Tabela 21.	Odsetki pacjentów otrzymujących ASCT oraz leczenie podtrzymujące – wartości przyjęte w analizie	46
Tabela 22.	Dawkowanie ibrutynibu uwzględnione w analizie	47
Tabela 23.	Dawkowanie leków w schematach ICTH uwzględnione w analizie	47
Tabela 24.	Dawkowanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej	49
Tabela 25.	Względna intensywność dawki (RDI) dla schematów uwzględnionych w analizie	50
Tabela 26.	Odsetek pacjentów stosujących 2L oraz 3L+ – wyniki badania ankietowego – wartości przyjęte w analizie	50
Tabela 27.	Rozkład terapii stosowanych w 2L – wyniki badania ankietowego	52
Tabela 28.	Rozkład terapii stosowanych w 3L+ – wyniki badania ankietowego	52
Tabela 29.	Rozkład poszczególnych schematów wśród pacjentów leczonych ICTH w kolejnych liniach – wyniki badania ankietowego	52
Tabela 30.	Rozkład terapii stosowanych w 2L – wartości przyjęte w analizie	53
Tabela 31.	Rozkład terapii stosowanych w 3L+ – wartości przyjęte w analizie	53
Tabela 32.	Dawkowanie leków w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie.....	55
		57
Tabela 34.	Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie.....	59
Tabela 35.	Koszt leków na cykl leczenia dla poszczególnych schematów IBR i ST.....	59

Tabela 36.	Koszt podania immunoterapii – program lekowy	60
Tabela 37.	Koszt podania leku – chemioterapia.....	61
Tabela 38.	Koszt podania na cykl leczenia dla poszczególnych schematów IBR i ST	61
Tabela 39.	Koszt związany z ASCT	62
Tabela 40.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	63
Tabela 41.	Porównania badań wykonywanych w ramach kwalifikacji i monitorowania terapii ibrutinibem w 1L i kolejnych liniach leczenia	63
Tabela 42.	Koszt diagnostyki dla IBR w ramach PL B.12.FM	65
Tabela 43.	Koszt monitorowania IBR w ramach programu lekowego PL B.12.FM.....	65
Tabela 44.	Koszt monitorowania – ST.....	66
Tabela 45.	Wycena wizyty monitorującej u pacjentów bez niepowodzenia terapii 1L i bez aktywnego leczenia.....	66
Tabela 46.	Koszt monitorowania bez niepowodzenia terapii 1L i bez aktywnego leczenia	66
Tabela 47.	Koszt monitorowania po niepowodzeniu terapii 1L (w stanach PF 2L i PD).....	67
		68
Tabela 49.	Koszty leków za mg w kolejnych liniach – dane przyjęte w analizie	69
Tabela 50.	Koszty związane z podaniem autoleucelu brexukabtagenu – CUA Tecartus 2025 [25] – populacja FAS (pełna populacja badania ZUMA-2.....	70
Tabela 51.	Koszt hospitalizacji związanej z podaniem autoleucelu brexukabtagenu	70
Tabela 52.	Koszty związane z podaniem autoleucelu brexukabtagenu – wartości przyjęte w analizie	71
Tabela 53.	Koszt podania leku – chemioterapia.....	71
Tabela 54.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	72
Tabela 55.	Koszt diagnostyki w ramach PL B.12.FM	72
Tabela 56.	Dodatkowy koszt monitorowania dla terapii ibrutinibem i autoleucelem brexukabtagenu w 2L i 3L+	73
Tabela 57.	Koszt na cykl leczenia schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia.....	73
Tabela 58.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie	74
Tabela 59.	Koszty jednostkowe opieki terminalnej.....	75
Tabela 60.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	75
		76
		76
Tabela 63.	Wyniki analizy ekonomicznej – współczynnik ICER / ICUR, z uwzględnieniem RSS	77
		77
		79
		80
Tabela 67.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	82
Tabela 68.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS	84
		85
		100
Tabela 71.	Wyniki analizy ekonomicznej – współczynnik ICER / ICUR, bez uwzględnienia RSS.....	100
		100
		101
		103
		105
		106
Tabela 77.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	107
Tabela 78.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	107
		109

.....	110
.....	112
.....	116

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Ekstrapolowane krzywe TTF – IBR, badanie TRIANGLE.....	25
Wykres 2. Ekstrapolowane krzywe TTF – ST, badanie TRIANGLE	26
Wykres 3. Krzywe parametryczne TTF – analiza podstawowa	26
Wykres 4. Krzywe parametryczne TTP – scenariusz ProgE	28
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wśród pacjentów bez niepowodzenia leczenia 1L - badanie TRIANGLE	29
Wykres 6. Ekstrapolowana krzywa PFS 2L – ibrutynib (RAY-3001).....	30
Wykres 7. Krzywe PFS 2L w zależności od terapii zastosowanej w 1L.....	32
Wykres 8. Ekstrapolowane krzywe parametryczne do śmiertelności po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L	34
Wykres 9. Śmiertelność po wystąpieniu niepowodzenia leczenia 1L – analiza podstawowa	35
.....	78
.....	79
.....	80
Wykres 13. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania IBR vs ST – z uwzględnieniem RSS.....	81
Wykres 14. Porównanie krzywej FFS generowanej przez model ekonomiczny z krzywymi Kaplana-Meiera z badania TRIANGLE.....	88
Wykres 15. Porównanie krzywej OS generowanej przez model ekonomiczny z krzywymi Kaplana-Meiera z badania TRIANGLE.....	88
.....	101
.....	102
.....	103
.....	104

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego dostosowanego do warunków polskich	15
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	108
.....	114
.....	115

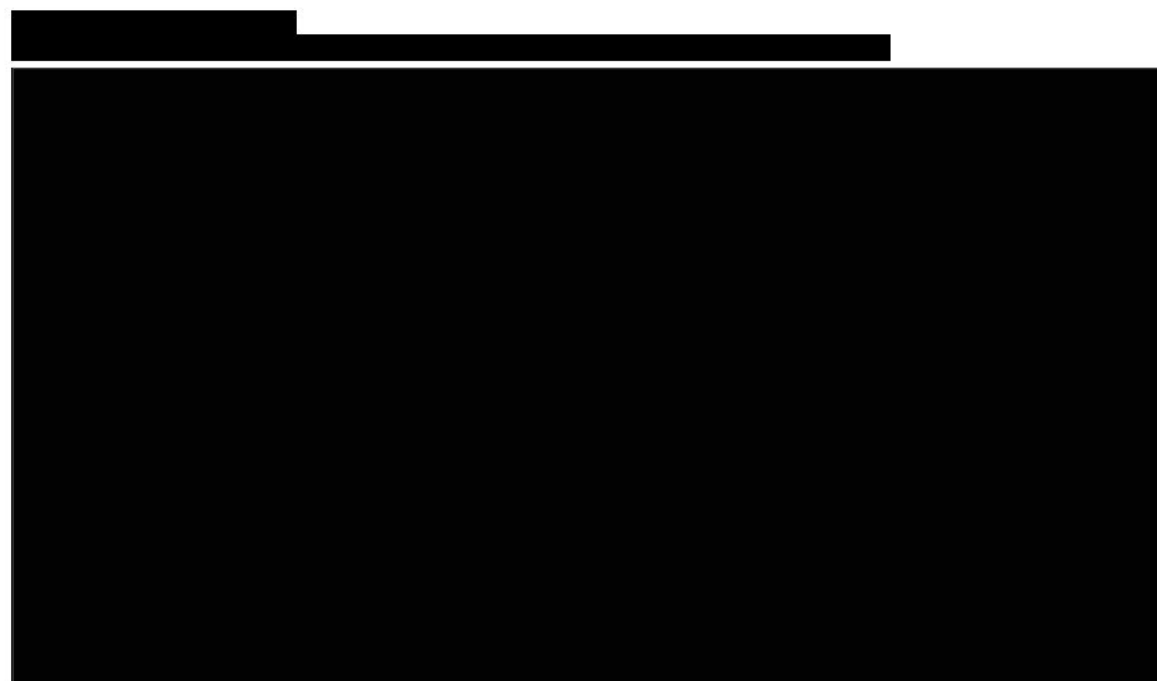
A.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

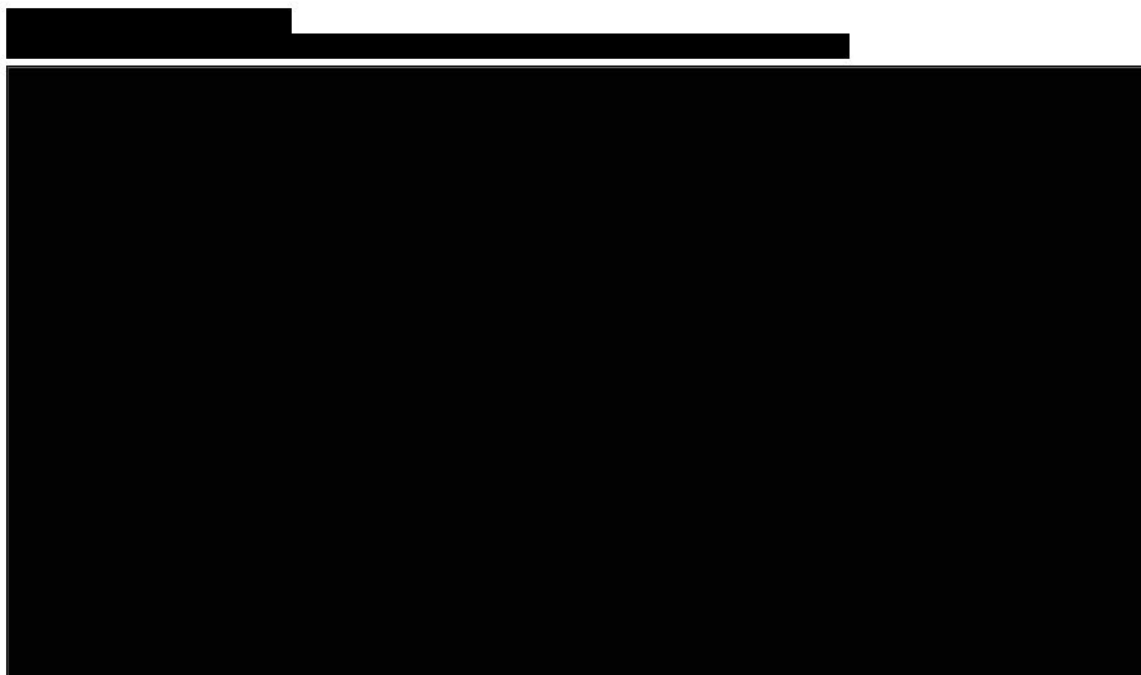
[Redacted text block]



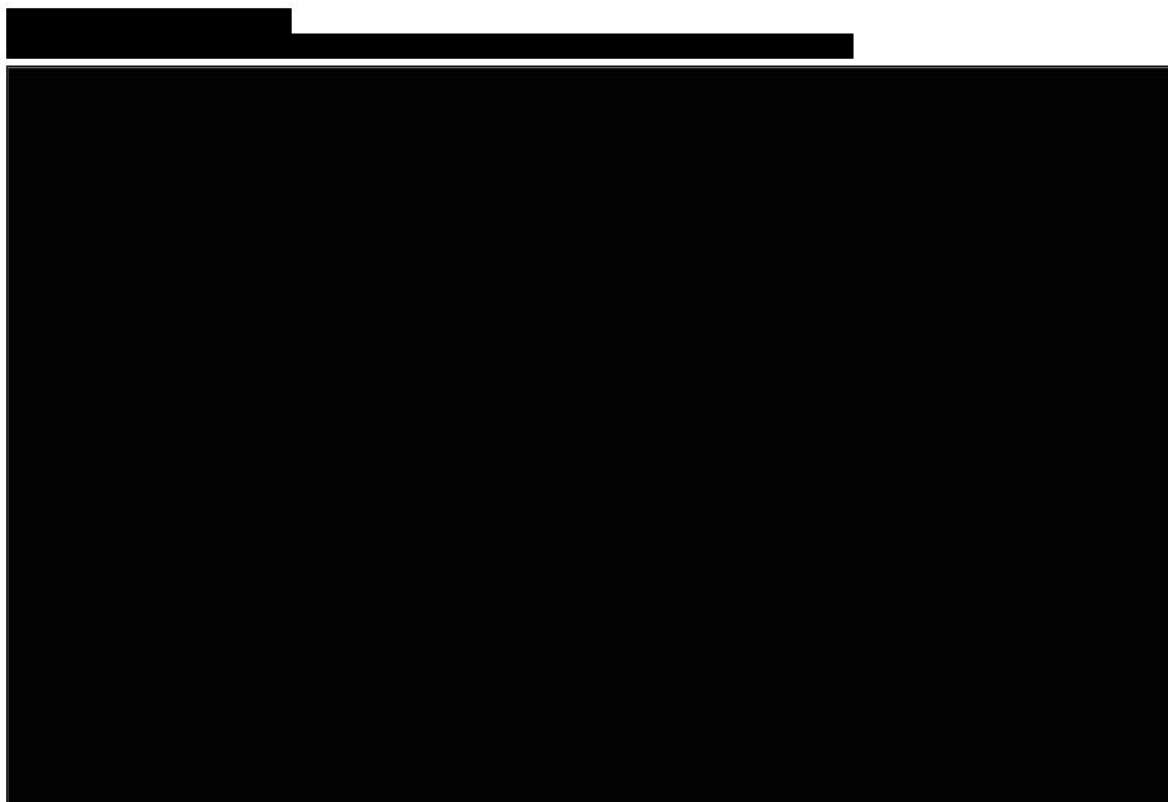
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

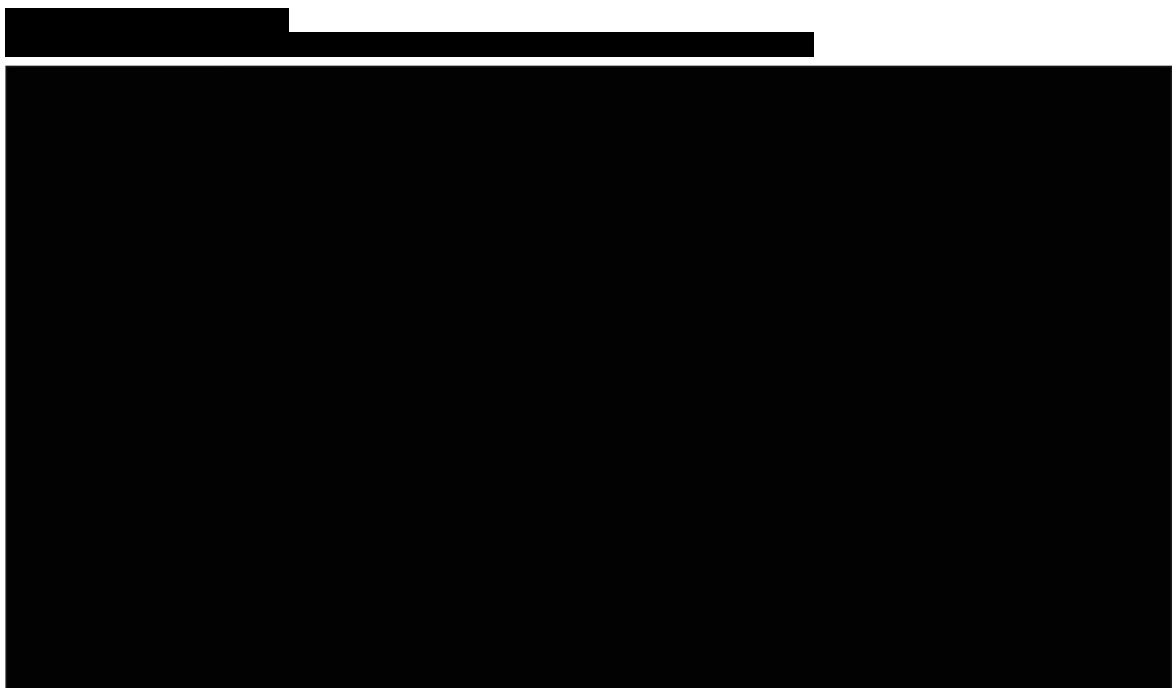


[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[illegible]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 77).

Tabela 77.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja – ibrutinib; • Populacja pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.	• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna ibrutinib.

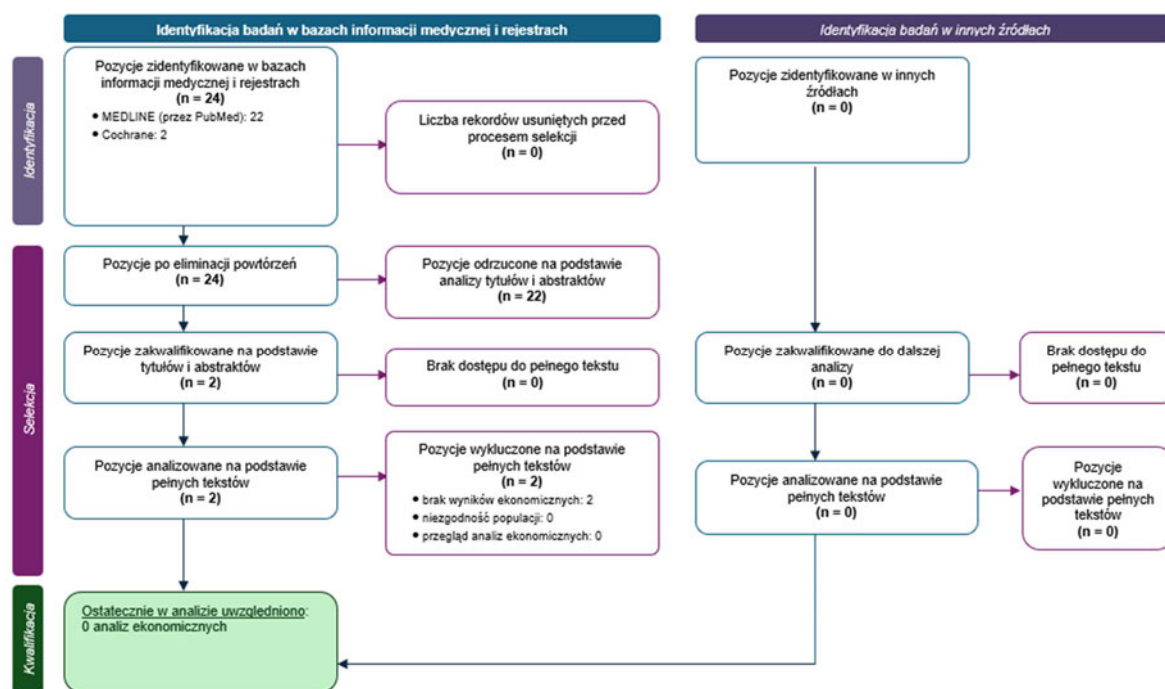
Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 78).

Tabela 78.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	ibrutinib OR Imbruvica	4 617	1 025
#2	mantle cell lymphoma OR MCL	20 202	1 370
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	2 144 228	83 660
#4	#1 AND #2 AND #3	22	2
Data przeszukania: 24 lutego 2026 r.			

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 24 publikacje: 22 pozycje zostało odnalezionych w PubMed, 2 pozycje w Cochrane. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 2 analizy. Ostatecznie nie uwzględniono żadnej publikacji, która spełniały wszystkie wymagane warunki analizy. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.2.2. Użyteczności

	[REDACTED]	
(b) (6)	[REDACTED]	
(b) (7)(C)	[REDACTED]	
(b) (7)(D)	[REDACTED]	
(b) (7)(F)	[REDACTED]	
(b) (7)(G)	[REDACTED]	
(b) (7)(H)	[REDACTED]	
(b) (7)(I)	[REDACTED]	
(b) (7)(J)	[REDACTED]	

[illegible]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

