

# ***GAZYVARO<sup>®</sup> (obinutuzumab)***

*w skojarzeniu z chlorambucylem  
w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej*

***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

Wykonawca:

[Redacted text]

Autorzy:

[Redacted text]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę ***Roche Polska Sp. z o.o.***

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 grudnia 2014 r.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Analiza ekonomiczna</b> .....	<b>14</b>
1.1 Cel analizy .....	15
1.2 Problem decyzyjny .....	15
1.2.1 Populacja .....	15
1.2.2 Oceniana interwencja.....	16
1.2.3 Komparatory.....	17
1.2.4 Efekty zdrowotne .....	18
1.2.5 Aktualny sposób finansowania leku GAZYVARO® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
1.3 Metodyka analizy .....	20
1.3.1 Strategia analityczna .....	20
1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna .....	20
1.3.3 Perspektywa analizy .....	21
1.3.4 Horyzont czasowy.....	22
1.3.5 Dyskontowanie .....	22
1.3.6 Model ekonomiczny .....	22
1.3.7 Zestawienie parametrów modelu .....	27
1.3.8 Charakterystyka początkowa kohorty .....	27
1.3.9 Ocena wyników zdrowotnych .....	32
1.3.9.1 Modelowanie przeżycia.....	32
1.3.9.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	33
1.3.9.1.2 Przeżycie całkowite (OS).....	36
[REDAKTED] .....	38
[REDAKTED] .....	41
1.3.9.2 Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed wystąpieniem progresji .....	47
1.3.9.3 Użyteczności stanów zdrowia.....	49
1.3.9.3.1 Przegląd systematyczny .....	49
1.3.9.3.2 Użyteczności stanów zdrowotnych przyjęte w modelu .....	60
1.3.10 Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	63
1.3.10.1 Masa ciała i powierzchnia ciała chorego z CLL .....	65
1.3.10.2 Wycena jednostkowa leków stosowanych w pierwszej linii leczenia .....	65

1.3.10.2.1	Obinutuzumab.....	65
1.3.10.2.2	Pozostałe leki.....	67
1.3.10.3	Koszt terapii: obinutuzumab + chlorambucyl (G-Clb).....	68
1.3.10.4	Koszt terapii: rytuksymab + chlorambucyl (R-Clb) .....	77
1.3.10.5	Koszt monoterapii chlorambucylem.....	85
1.3.10.6	Koszt leczenia działań niepożądanych.....	90
1.3.10.7	Podsumowanie kosztów terapii 1 linii pacjenta z CLL .....	98
1.3.10.1	Koszty dalszego leczenia CLL .....	98
1.3.10.2	Koszty rutynowej opieki (BSC).....	101
1.3.10.3	Koszty stanu PFS do rozpoczęcia II linii leczenia.....	104
1.3.11	Walidacja modelu.....	106
1.3.11.1	Walidacja wewnętrzna .....	106
1.3.11.2	Walidacja konwergencji.....	106
1.3.11.3	Walidacja zewnętrzna .....	107
1.3.12	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	108
1.3.13	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	110
1.4	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla obinutuzumabu we leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.....	114
1.4.1	Metodyka.....	114
1.4.1.1	Cel .....	114
1.4.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	114
1.4.1.3	Źródła danych wtórnych.....	114
1.4.1.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	115
1.4.1.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	115
1.5	Wyniki analizy podstawowej .....	119
1.5.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	120
1.5.1.1	Zestawienie kosztów .....	120
1.5.1.1.1	Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS).....	120
1.5.1.1.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS) .....	122
1.5.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych .....	124
1.5.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (G-Clb vs R-Clb) .....	127
1.5.2.1	Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS).....	127
1.5.2.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS).....	129

1.5.3	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (G-Clb vs Clb) .....	131
1.5.3.1	Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS).....	131
1.5.3.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS).....	132
1.5.4	Analiza progowa .....	133
1.5.4.1	Analiza progowa – G-Clb vs R-Clb.....	134
1.5.4.2	Analiza progowa – G-Clb vs Clb .....	135
1.6	Analiza wrażliwości.....	136
1.6.1	Zestawienie wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	136
1.6.2	Wyniki analizy wrażliwości .....	140
1.6.2.1	G-Clb vs R-Clb .....	140
1.6.2.1.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	140
1.6.2.1.1.1	Wyniki dla danych z 1. etapu badania CLL11 .....	140
1.6.2.1.1.2	Wyniki dla danych z 2. etapu badania CLL11 .....	147
1.6.2.1.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	154
1.6.2.1.2.1	Wyniki dla danych z 1. etapu badania CLL11 .....	154
1.6.2.1.2.2	Wyniki dla danych z 2. etapu badania CLL11 .....	160
1.6.2.2	G-Clb vs Clb.....	166
1.6.2.2.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	166
1.6.2.2.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	173
1.7	Analiza kosztów-efektywności dla uzyskanych dat życia .....	180
1.7.1	Wyniki analizy kosztów-efektywności (G-Clb vs R-Clb) .....	180
1.7.1.1	Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS).....	180
1.7.1.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS).....	180
1.7.2	Wyniki analizy kosztów-efektywności (G-Clb vs Clb).....	181
1.7.2.1	Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS).....	181
1.7.2.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS).....	182
1.8	Dyskusja.....	183
1.9	Ograniczenia analizy.....	189
<b>2.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>190</b>
<b>3.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>195</b>
3.1	Projekt programu lekowego.....	196
3.2	Parametryzacja modeli przeżycia .....	198
3.2.1	Rozkład log-logistyczny.....	198
3.2.2	Rozkład Weibulla .....	198

3.2.3	Rozkład logarytmiczno-normalny .....	199
3.3	Macierze wariancji-kowariancji dla parametrów podstawowych modeli przeżycia bez progresji.....	200
3.4	Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL .....	201
3.5	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii CLL .....	203
3.6	Koszty działań niepożądanych - świadczenia .....	205
3.7	Preparaty przeciwbólowe uwzględnione w kosztach leczenia objawowego CLL .....	206
3.8	Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego w 2014 r.....	207
3.9	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	211
3.10	Spis tabel .....	212
3.11	Spis wykresów .....	217

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
<b>AFT</b>	modele z przeskalowanym czasem życia (z ang. <i>accelerated failure time model</i> )
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike information criterion</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BA</b>	Badanie ankietowe
<b>Benda</b>	bendamustyna
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i> )
<b>BIC</b>	bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CEA</b>	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>Clb</b>	chlorambucyl
<b>ClbP</b>	chlorambucyl + prednizon
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
<b>CP</b>	cyklofosfamid + prednizon
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EQ-5D</b>	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
<b>F</b>	fludarabina
<b>FC</b>	Fludarabina + cyklofosfamid
<b>FCR-lite</b>	rytuksymab + cyklofosfamid + fludarabina
<b>G-Clb</b>	obinutuzumab + chlorambucyl
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HD</b>	Hospicjum domowe
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>HS</b>	Hospicjum stacjonarne
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )
<b>mc.</b>	Masa ciała
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne

<b>OMP</b>	Oddział medycyny paliatywnej
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i> )
<b>pc.</b>	Powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area, BSA</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PMP</b>	poradnia medycyny paliatywnej
<b>PPP</b>	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PPP+P</b>	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość
<b>RBenda</b>	rytuksymab + bendamustyna
<b>R-Clb</b>	rytuksymab + chlorambucyl
<b>RCP</b>	rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RDI</b>	Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i> )
<b>R-FC</b>	Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SLL</b>	chłoniak z małych limfocytów B (z ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> )
<b>TTO</b>	metoda pomiaru użyteczności za pomocą handlowania czasem (z ang. <i>time trade-off</i> )
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (z ang. <i>visual analogue scale</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab), stosowanego u osób w wieku > 18 r.ż. z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Analiza została wykonana na zlecenie *Roche Polska Sp. z o.o.*, w związku z wnioskiem o umieszczenie produktu GAZYVARO® w wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego.

#### Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego GAZYVARO® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, obejmującej dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Proponowaną interwencję stanowi zastosowanie obinutuzumabu (produkt leczniczy GAZYVARO®) w skojarzeniu z chlorambucylem. Produkt GAZYVARO® występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Komparatorami dla ocenianej terapii (obinutuzumab + chlorambucyl, G-Clb) w analizie są:

- rytuksymab + chlorambucyl (R-Clb),
- chlorambucyl (Clb).

[Redacted text block]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego GAZYVARO® (*Aestimo 2014b*). Po określeniu efektywności klinicznej obinutuzumabu względem komparatorów, w modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące kluczowych – z punktu widzenia kosztów i konsekwencji zdrowotnych w rozważanym stanie klinicznym – punktów końcowych, odpowiadających przyjętej strukturze modelu. W analizie zastosowano założenia przyjęte w opracowaniu przedłożonym przez producenta obinutuzumabu do brytyjskiej agencji NICE, uwzględniając także proponowane modyfikacje (*NICE 2014, Hoyle 2014*).

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją (G-Clb), a komparatorami (R-Clb, Clb), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej obinutuzumabu uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

[Redacted text block]

Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.

Horyzont czasowy został określony na podstawie modelu centralnego, a wartość została uznana jako poprawna w ocenie zespołu ERG (Hoyle 2014).

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej z zastosowaniem obinutuzumabu lub komparatorów określono na drodze modelowania. Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny został wykonany przy użyciu oprogramowania *TreeAge Pro 2014* (Build-Id: 14.2.2.0-v20140820, TreeAge Software Inc., Williamstown, USA). Powstał on w oparciu o oryginalny, centralny model (Markowa), przygotowany przez firmę Roche w programie MS Office (wersja 2.1 z 21 lipca 2014 r.), dostarczony przez podmiot odpowiedzialny. Opis oryginalnego modelu jest dostępny na stronach agencji NICE, wśród dokumentacji procesu refundacyjnego (NICE 2014), gdzie również zamieszczono jego ocenę krytyczną, przeprowadzoną przez zespół ERG (Hoyle 2014). Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości,

przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu.

Przeprowadzenie modelowania wynikało w szczególności z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności rozważanych strategii leczenia. W skonstruowanym modelu Markowa wyróżniono następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby (PFS), z dodatkowym podziałem na stany:
  - okres aktywnego leczenia I linii, obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia do zakończenia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji;
  - okres po zakończeniu leczenia I linii: przedział czasowy od zakończenia leczenia I linii do wystąpienia progresji choroby lub zgonu; stan występujący głównie u chorych, u których zakończenie leczenia nie było związane z progresją choroby, a podaniem maksymalnej przewidzianej liczby cykli leczenia (6 dla wszystkich ocenianych interwencji);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS);
- zgon.

Struktura modelu z podziałem na okres przed progresją (PFS) i po wystąpieniu progresji choroby (PPS) jest standardowo stosowana w modelowaniu progresji nowotworów i została uznana przez zespół ERG jako właściwa (Hoyle 2014).

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu kosztów-użyteczności obinutuzumabu można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa kohorty (parametry demograficzne: wiek, płeć, masa ciała i BSA);
- koszty i zużyte zasoby:

[Redacted text block]

- prawdopodobieństwa przejść między stanami:
  - czas przeżycia całkowitego;
  - czas przeżycia bez progresji choroby (krzywa PFS);
  - czas trwania leczenia I linii;
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby, podczas trwania leczenia I linii;

- użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby, po zakończeniu leczenia I linii;
- użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby.

Wartości parametrów demograficznych modelowanej kohorty określono w oparciu o wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania *Goede 2014*.

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu, w celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowotnymi konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla każdej z porównywanych strategii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Ponieważ w badaniu *Goede 2011* wyróżniono 2 etapy (1. etap – porównanie schematów G-Clb, R-Clb i Clb, 2. etap – porównanie G-Clb i R-Clb, z ponowną randomizacją chorych z grupy Clb u których wystąpiła progresja), modelowanie przeżycia zostało przeprowadzone w dwóch wariantach, odpowiadających każdemu z etapów.

Modelowanie PFS w ramionach G-Clb, R-Clb oraz Clb przeprowadzono poprzez dopasowanie (niezależne dla porównywanych grup leczenia) parametrycznych funkcji przeżycia do indywidualnych danych PFS z populacji ogólnej pacjentów badania *Goede 2014*. W analizie podstawowej wykorzystano niezależne modele log-logistyczne, charakteryzujące się najlepszym stopniem dopasowania do danych wg kryteriów AIC i BIC.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym obinutuzumabu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Przeżycie wolne od progresji – kontynuacja leczenia;
- Przeżycie wolne od progresji – zakończenie leczenia;
- Progresja choroby.

W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności pochodzące z modelu centralnego, które z pewnymi ograniczeniami zostały zaakceptowane przez zespół ERG (Hoyle 2014). Proponowane modyfikacje zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednio koszty, medyczne związane z leczeniem chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Oprócz podstawowych, ocenianych schematów leczenia stosowanych w I linii (G-Clb, R-Clb, Clb), w modelu przyjęto także koszty leczenia II linii, którego rodzaj oraz częstość stosowania określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych.

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz opublikowanych Obwieszczeń Ministerstwa Zdrowia. Dodatkowo, w wariantcie z RSS przyjęto rzeczywistą wycenę uwzględnionych leków, obliczoną na podstawie komunikatów NFZ dotyczących refundacji z poszczególnych miesięcy.

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2014, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł. Wycenę punktu rozliczeniowego w pozostałych zakresach świadczeń obliczono w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków ze wszystkich województw.

[REDACTED]

Wnioskowana cena netto za opakowanie jednostkowe produktu GAZYVARO® w dostępnych postaciach wynosi [REDACTED] (GAZYVARO® 25 mg/ml, 1 fiolka 40 ml, zawierająca 1000 mg obinutuzumabu). Po uwzględnieniu 8% stawki VAT oraz założeniu wysokości limitu finansowania leku GAZYVARO® na poziomie ceny hurtowej brutto, koszt re-

fundacji obinutuzumabu ze strony płatnika publicznego wynosi odpowiednio [REDACTED] przy marży hurtowej obowiązującej w horyzoncie analizy (5%).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego GAZYVARO® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

## Wyniki

### G-Clb vs R-Clb

Oszacowany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nie uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Koszt ten, przy uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nie uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast po uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka, koszt ten wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

### G-Clb vs Clb

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nieuwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED], a przy uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka jest równy [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nieuwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]. Natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]

## Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w ramach leczenia I linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) **stanowi bardziej skuteczną, lecz bardziej kosztowną alternatywę względem schematów R-Clb i Clb.** Jednakże w żadnym wariantcie obliczeniowym nie zaobserwowano przekroczenia

progowej wartości kosztów-użyteczności przez wskaźnik ICUR. W wykonanej dodatkowo analizie kosztów-efektywności, uzyskane wartości wskaźnika ICER [zł/LYG] były jeszcze niższe, niż odpowiadające im wartości ICUR [zł/QALY]. Zatem można stwierdzić, że przy proponowanych warunkach cenowych, produkt GAZYVARO® jest technologią kosztowo efektywną w warunkach polskich, nawet

przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, a także przy jednoczesnym konserwatywnym uwzględnieniu kosztów rzeczywistych pozostałych uwzględnionych leków.

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab), stosowanego u osób w wieku > 18 r.ż. z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Analiza została wykonana na zlecenie *Roche Polska Sp. z o.o.*, w związku z wnioskiem o umieszczenie produktu GAZYVARO® w wykazie leków refundowanych [REDACTED]

## 1.2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisaniem we wniosku o finansowanie produktu leczniczego GAZYVARO® ze środków publicznych oraz opisem programu lekowego stanowiącego załącznik do dokumentacji refundacyjnej.

### 1.2.1 Populacja

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego GAZYVARO® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, obejmującej dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (patrz: Rozdział 3.1).

Populacja docelowa została określona na podstawie odnalezionych dowodów klinicznych. W wyniku przeprowadzonego wcześniej przeglądu systematycznego pierwotnych badań klinicznych (*Aestimo 2014b*) zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu u chorych z CLL, opisujące badanie RCT – próbę *Goede 2014* oceniającą terapię obinutu-



mabem i chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem lub terapią rytuksymabem podawanym z chlorambucylem (*Goede 2013, Goede 2014*). W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych zidentyfikowano dodatkowo streszczenie prezentujące dodatkowe dane do włączonego badania RCT – doniesienie *Goede 2013a*, oraz doniesienie *Goede 2014a*, w którym zaprezentowano dodatkowe wyniki w podgrupie chorych przechodzących z monoterapii chlorambucylem na obinutuzumab/chlorambucyl.

Do badania *Goede 2014* włączano dorosłych pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z ekspresją antygenu CD20, potwierdzoną według kryteriów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*. Wymagano choroby w stadium zaawansowania C według klasyfikacji Bineta lub choroby objawowej, która wymagała rozpoczęcia leczenia. Dodatkowo u pacjentów musiały występować choroby współistniejące o istotnym klinicznie znaczeniu (ocena w klasyfikacji CIRS większa niż 6 punktów lub oszacowany klirens kreatyniny w zakresie 30-69 ml/min.). Do badania włączano wyłącznie chorych, którzy nie byli dotychczas leczeni w kierunku CLL.

### 1.2.2 Oceniana interwencja

Proponowaną interwencję stanowi zastosowanie obinutuzumabu (produkt leczniczy GAZYVARO®) w skojarzeniu z chlorambucylem. Produkt GAZYVARO® występuje w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem. Przewidziane w programie lekowym dawkowanie obinutuzumabu jest zgodne z badaniem klinicznym *Goede 2014* oraz zapisami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL GAZYVARO 2014*), tj. 1 000 mg w 1.-2. dniu (100 mg + 900 mg), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia oraz 1 000 mg w 1. dniu cyklu 2-6.

Projekt programu lekowego nie określa szczegółów stosowania terapii towarzyszącej chlorambucylem, gdyż dokumentacja refundacyjna dotyczy tylko wnioskowanej technologii, tj. obinutuzumabu. W badaniu *Goede 2014* chlorambucyl podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg mc. w 1. i 15. dniu cyklu, zarówno w skojarzeniu z ocenianymi przeciwciałami monoklonalnymi (obinutuzumab, rytuksymab), jak i w monoterapii. Są to dawki niższe, niż stosowane w innych badaniach klinicznych w tym wskazaniu (np. *Knauf 2007* – 0,8 mg/kg mc. w 1. i 15. dniu cyklu, *Catovsky 2007* – 10 mg/m<sup>2</sup> 1-7. dnia cyklu). Również eksperci kliniczni pytani o aktualną praktykę kliniczną (*BA CLL 2014*) podawali inne dawkowanie chlorambucylu w monoterapii, np. 8-12 mg/m<sup>2</sup>, 5-7 dni/cykl, lub 0,25 mg/kg m.c. co 21 dni przez 5-7 dni. 2 z 6 ankietowanych ekspertów określiło ogólne dawkowanie chlorambucylu w przypadku terapii skojarzonej z obinutuzumabem na poziomie 0,5 mg/kg m.c., co generalnie odpowiada dawkowaniu z głównego badania klinicznego dla obinutuzumabu. Dodatkowo, w zale-

ceninach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (*PUO 2013*), zapisano, że u chorych nie mogących otrzymywać pełnego schematu opartego na fludarabinie, cyklofosfamidzie i rytuksymabie, jedną z opcji leczenia jest stosowanie monoterapii chlorambucylem w dawce 10 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 1.-7. co 4 tygodnie, przez 6-12 miesięcy. Ponieważ występuje pewna niezgodność między dawkowaniem chlorambucylu w badaniu klinicznym oraz w praktyce klinicznej, w analizie oparto się na badaniu *Goede 2014*, gdyż:

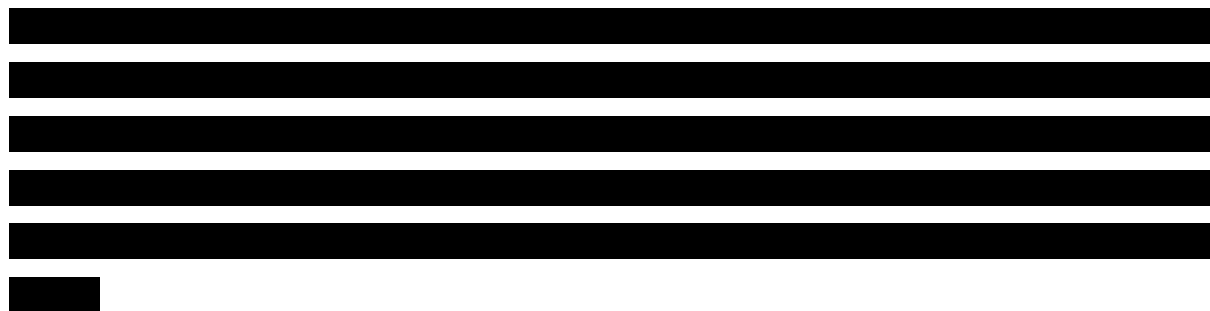
- uzyskiwana skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych terapii uzyskana została przy takim dawkowaniu;
- w rozważanej populacji docelowej, czyli u osób starszych (wiek > 70 lat), obciążonych istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi zasadne może być obniżenie standardowego dawkowania;
- przyjęcie niższego dawkowania chlorambucylu dotyczy wszystkich ocenianych interwencji i dlatego wynikający z niego koszt terapii nie będzie kosztem różniącym, tym bardziej, że koszt chlorambucylu jest znacznie niższy, niż koszt pozostałych głównych leków: obinutuzumabu i rytuksymabu (Rozdział 1.3.10).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*).

### 1.2.3 Komparatory

Komparatorami dla ocenianej terapii (obinutuzumab + chlorambucyl, G-Clb) w analizie, zgodnie z argumentacją przedstawioną w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) są:

- rytuksymab + chlorambucyl (R-Clb),
- chlorambucyl (Clb).



Schemat z rytuksymabem zakłada dawkowanie standardowe tego leku, tj. podawanie 1. dnia każdego z 6 cykli, w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszym cyklu, następnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w kolejnych cyklach.

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, zarówno w schematach skojarzonych, jak i w monoterapii przyjęto, że dawkowanie chlorambucylu wynosi 0,5 mg/kg mc. w 1. i 15. dniu cyklu. Zgodnie z badaniem klinicznym, przyjęto, że wszystkie schematy mogą być stosowane maksymalnie przez sześć (6) 4-tygodniowych cykli.

#### 1.2.4 Efekty zdrowotne

W modelu ekonomicznym obinutuzumabu uwzględniono punkty końcowe oceniane w randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do wykonanego przeglądu systematycznego (*Aestimo 2014b*), standardowo wykorzystywane w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*);
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez autorów badania stanowiło główny punkt końcowy, a przeżycie całkowite było (oprócz m.in. przeżycia wolnego od progresji ocenianego przez niezależną komisję badawczą, przeżycia wolne od zdarzenia (PFS), czasu do rozpoczęcia II linii leczenia, czy jakości życia) dodatkowym punktem końcowym.

Należy zwrócić uwagę, że dostępne wyniki z *Goede 2014*, wskazują że w każdej z ocenianych grup chorych okres obserwacji był za krótki do wystąpienia wystarczającej liczby zgonów do oszacowania mediany OS. Oszacowany hazard względny wystąpienia zgonu nie różnił się znamienne statystycznie między grupami G-Clb a R-Clb, HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p = 0,08. Natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami odnotowano dla porównania terapii G-Clb z monoterapią Clb w momencie aktualizacji analizy (po odcięciu danych w maju 2013 r.) – wynik wskazywał na korzyść obinutuzumabu i chlorambucylu w porównaniu z chlorambucylem, HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p = 0,002. Wczesne dane dotyczące przeżycia całkowitego stanowią ograniczenie modelowania tego parametru w kontekście przewidywanego dożywnotnego horyzontu czasowego analizy (patrz: Rozdział 1.3.9.1.1).

Zasadność wykorzystania PFS i OS w modelu ekonomicznym wynika z:

- wpływu rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych;

- związku między statusem progresji choroby, a jakością życia związaną ze zdrowiem (HRQoL);
- standardowej praktyki modelowania przebiegu zaawansowanych nowotworów z użyciem trójstanowego modelu progresji.

Modelowanie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (AOTM 2010) oraz odpowiadającej minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

### 1.2.5 Aktualny sposób finansowania leku GAZYVARO® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted content]



## 1.3 Metodyka analizy

### 1.3.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego GAZYVARO® (*Aestimo 2014b*). Po określeniu efektywności klinicznej obinutuzumabu względem komparatorów, w modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące kluczowych – z punktu widzenia kosztów i konsekwencji zdrowotnych w rozważanym stanie klinicznym – punktów końcowych, odpowiadających przyjętej strukturze modelu. W analizie zastosowano założenia przyjęte w opracowaniu przedłożonym przez producenta obinutuzumabu do brytyjskiej agencji NICE, uwzględniając także proponowane modyfikacje (*NICE 2014*).

Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny został wykonany przy użyciu oprogramowania *TreeAge Pro 2014 (Build-Id: 14.2.2.0-v20140820, TreeAge Software Inc., Williamstown, USA)*. Powstał on w oparciu o oryginalny, centralny model (Markowa), przygotowany przez firmę Roche w programie MS Office (wersja 2.1 z 21 lipca 2014 r.), dostarczony przez podmiot odpowiedzialny. Opis oryginalnego modelu jest dostępny na stronach agencji NICE, wśród dokumentacji procesu refundacyjnego (*NICE 2014*), gdzie również zamieszczono jego ocenę krytyczną, przeprowadzoną przez zespół ERG (*Hoyle 2014*).

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*).

### 1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją (G-Clb), a komparatorami (R-Clb, Clb), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej obinutuzumabu

uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years*, QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR<sup>1</sup>, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów ( $C_A$  i  $C_B$ ) oraz wyników zdrowotnych ( $E_A$  i  $E_B$ ) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR [\text{zł}/QALY] = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}.$$

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu w analizach ekonomicznych (AOTM 2010). Oszacowanie kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość jest także zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Dodatkową miarą efektu zdrowotnego, rozważaną w ramach analizy kosztów-efektywności (CEA), stanowiły zyskane lata życia (LYG).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca od 31.10.2014 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł ( $3 \times 39 859$  zł; *GUS 2014*).

Dla rozważanych w raporcie porównań wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, w ramach której zestawiono szczegółowe elementy kosztów i efektów uzyskanych na drodze modelowania.

### 1.3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

<sup>1</sup> W odniesieniu do analizy kosztów-efektywności używa się określenia inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności – ICER.

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

#### 1.3.4 Horyzont czasowy

Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) – dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED] Horyzont czasowy został określony na podstawie modelu centralnego, a wartość [REDACTED] została uznana jako poprawna przez NICE w ocenie zespołu ERG (Hoyle 2014). [REDACTED]

#### 1.3.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

#### 1.3.6 Model ekonomiczny

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej z zastosowaniem obinutuzumabu lub komparatorów określono na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało w szczególności z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności rozważanych strategii leczenia. Okres obserwacji w badaniach klinicznych w populacjach onkologicznych z przyczyn



praktycznych rzadko zamyka się w momencie zgonu ostatniego obserwowanego pacjenta, przez co konieczne jest modelowanie dalszego przebiegu krzywych przeżycia.

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego GAZYVARO® wykonano w oparciu o model Markowa, skonstruowany w programie *TreeAge Pro 2014*. Dane dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) pochodziły z badania rejestracyjnego *Goede 2014*, jedynej próby RCT z udziałem terapii obinutuzumabem, włączonej do wykonanej analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2014b*).

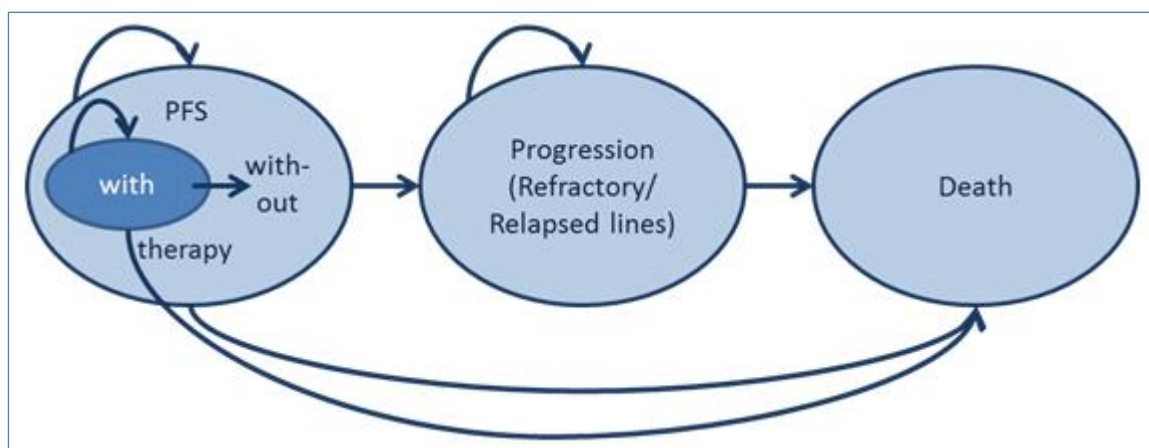
W skonstruowanym modelu Markowa wyróżniono następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby (PFS), z dodatkowym podziałem na stany:
  - okres aktywnego leczenia I linii, obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia do zakończenia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji;
  - okres po zakończeniu leczenia I linii: przedział czasowy od zakończenia leczenia I linii do wystąpienia progresji choroby lub zgonu; stan występujący głównie u chorych, u których zakończenie leczenia nie było związane z progresją choroby, a podaniem maksymalnej przewidzianej liczby cykli leczenia (6 dla wszystkich ocenianych interwencji);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS);
- zgon.

Struktura modelu z podziałem na okres przed progresją (PFS) i po wystąpieniu progresji choroby (PPS) jest standardowo stosowana w modelowaniu progresji nowotworów i została uznana przez zespół ERG jako właściwa (*Hoyle 2014*).

Zgodnie z założeniem progresywnego charakteru CLL, model dopuszcza jedynie przejścia do bardziej zaawansowanego stanu lub pozostanie w aktualnym stanie, bez możliwości regresji stanu klinicznego. Graficzne przedstawienie schematu modelu progresji przewlekłej białaczki limfocytowej znajduje się na poniższym diagramie.

Wykres 1. Schemat modelu Markowa przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej.



W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że chorzy w obrębie wspólnego stanu zdrowotnego stanowią homogeniczną kohortę o jednakowej charakterystyce klinicznej, cyklicznych kosztach i wynikach zdrowotnych. Prawdopodobieństwa przejść między stanami mogły być zmienne w czasie, w zależności od przyjętego rozkładu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Analiza podstawowa miała charakter deterministyczny, tj. parametry wejściowe modelu przyjmowały ustalone, pojedyncze wartości.

Stanem wyjściowym modelu (tj. w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji) jest okres leczenia I linii, wolny od progresji choroby (PFS). W każdym kolejnym cyklu możliwe były następujące przejścia:

- do stanu „zakończenie leczenia I linii, brak progresji choroby” w przypadku zakończenia leczenia nie spowodowanego wystąpieniem progresji choroby (wskutek nieakceptowanej toksyczności, zastosowania maksymalnej liczby cykli leczenia lub innych przyczyn);
- do stanu „progresja choroby” w przypadku wystąpienia progresji choroby nie zakończonej zgonem (II linia, a następnie BSC);
- do stanu pochłaniającego „zgon” w przypadku zgonu z dowolnej przyczyny;
- pozostanie w stanie wyjściowym w pozostałych przypadkach.

Podobnie, pacjenci przebywający w stanie choroby stabilnej po zakończeniu leczenia I linii (tj. część kohorty, u której terapia została zakończona przed wystąpieniem progresji), mogą przejść do jednego ze stanów:

- „progresja choroby” w przypadku wystąpienia progresji choroby nie zakończonej zgonem (II linia, BSC);
- do stanu pochłaniającego „zgon” w przypadku zgonu z dowolnej przyczyny;
- pozostać w rozważanym stanie w pozostałych przypadkach.

Po wystąpieniu progresji choroby, wszyscy chorzy otrzymują II linię aktywnego leczenia (zgodnie z wynikami badania ankietowego). Chorzy przebywający w stanie „progresja choroby” mogą następnie przejść do stanów:

- do stanu pochłaniającego „zgon” w przypadku zgonu z dowolnej przyczyny;
- pozostać w rozważanym stanie w pozostałych przypadkach.

Ogólną, schematyczną postać cyklicznej macierzy przejść między stanami modelu Markowa przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Schematyczne przedstawienie macierzy przejść pomiędzy stanami Markowa.

Przejście między stanami	do stanu→	PFS, leczenie I linii	PFS, po zakończeniu leczenia I linii	PPS	zgon
ze stanu ↓					
PFS, leczenie I linii		$p_{PFS}$	$p_{cont}$	#	$p_{zgon}$
PFS, po zakończeniu leczenia I linii		0	$p_{PFS}$	#	$p_{zgon}$
PPS		0	0	#	$p_{zgon}$
zgon		0	0	0	$p_{zgon}$

# - uzupełnienie do jedności (1 – suma pozostałych prawdopodobieństw w tym samym wierszu macierzy).

Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby ( $p_{PFS}$ ), kontynuacji leczenia I linii ( $p_{cont}$ ) oraz zgonu ( $p_{zgon}$ ) obliczano w oparciu o dane dotyczące odpowiednio:

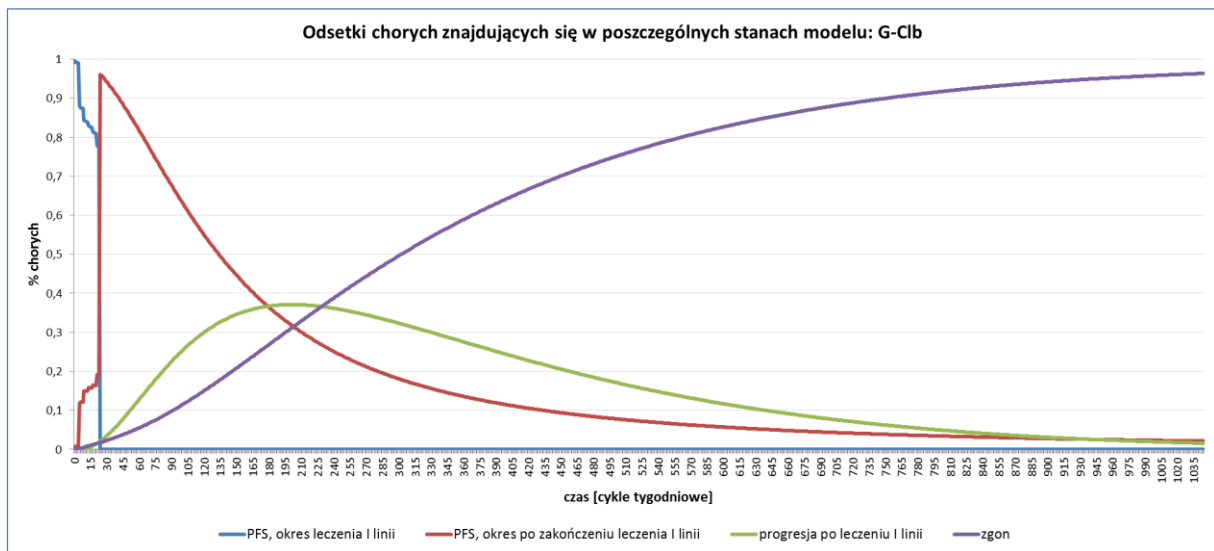
- przeżycia wolnego od progresji (PFS) pochodzącego z rejestracyjnego badania RCT dla obinutuzumabu we wnioskowanym wskazaniu (Goede 2014),
- przeżycia całkowitego (OS) uwzględniającego częstości zgonów w badaniu Goede 2014, częstości zgonów z innych źródeł (dla stanu progresja) oraz śmiertelność naturalną polskiej populacji ogólnej,

- odsetków chorych kontynuujących leczenie uwzględniających przeżycie całkowite i bez progresji oraz dane dotyczące zakończenia leczenia m.in. z powodu działań niepożądanych.

Prawdopodobieństwa  $p_{cont}$  i  $p_{PFS}$ te były zmienne w czasie, natomiast ze względu na ograniczenia związane z oceną przeżycia całkowitego w badaniu *Goede 2014*, w modelu posłużono się stałym w czasie prawdopodobieństwem zgonu, obliczonym na podstawie tego badania (PFS) lub innych źródeł (progresja). Szczegóły obliczeń przedstawiono w dalszej części opracowania.

Na poniższym wykresie przedstawiono ilustracyjnie rozkład kohorty modelu w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach, dla strategii obinutuzumab + chlorambucyl w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej.

Wykres 2. Rozkład kohorty w stanach modelu (G-Clb).



Łączny udział chorych w stanach wolnych od progresji choroby (w trakcie i po zakończeniu leczenia I linii) jest wyznaczany przebiegiem krzywej PFS, przy czym proporcja pacjentów pozostających na leczeniu zmniejsza się w czasie osiągając gwałtownie wartość 0 po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (maksymalna długość terapii). Proporcja pacjentów w stanie zgonu stanowi z kolei dopełnienie krzywej skumulowanego przeżycia całkowitego (OS) do jedności. Średni czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach modelu można interpretować jako pole pod odpowiednią krzywą przedstawioną na wykresie w założonym horyzoncie czasowym. Założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i kontynuacji leczenia omówiono szczegółowo w Rozdziałach 1.3.9.1 i 1.3.9.2.

Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Poszczególne parametry modelu mogły być zależne (np. koszty leków, leczenia działań niepożądanych, monitoro-

wania leczenia) lub niezależne (np. cykliczne koszty leczenia objawowego, użyteczności stanów zdrowia) od stosowanej interwencji.

### 1.3.7 Zestawienie parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności obinutuzumabu można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa kohorty (parametry demograficzne: wiek, płeć, masa ciała i BSA);
- koszty i zużyte zasoby:

[Redacted content]

- prawdopodobieństwa przejść między stanami:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia bez progresji choroby (krzywa PFS);
- czas trwania leczenia I linii;
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby, podczas trwania leczenia I linii;
  - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby, po zakończeniu leczenia I linii;
  - użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

### 1.3.8 Charakterystyka początkowa kohorty

Wartości parametrów demograficznych modelowanej kohorty określono w oparciu o wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania *Goede 2014*. Dane te zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Charakterystyka demograficzna kohorty wejściowej modelu (populacja badania *Goede 2014*).

Wyjściowa charakterystyka		1. etap badania		2. etap badania	
		G-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
Liczba chorych		238	118	333	330
Liczba mężczyzn (%)		140 (59%)	75 (64%)	203 (61%)	204 (62%)
Mediana wieku (zakres) [lata]		74 (39-88)	72 (43-87)	74 (39-89)	73 (40-90)
Wiek, n (%)	< 65 lat	42 (18%)	26 (22%)	64 (19%)	73 (22%)
	≥ 65 lat	196 (82%)	92 (78%)	269 (81%)	257 (78%)
	< 75 lat	131 (55%)	74 (63%)	180 (54%)	191 (58%)
	≥ 75 lat	107 (45%)	44 (37%)	153 (46%)	139 (42%)

W dokumentacji technicznej modelu centralnego zamieszczono obliczone na podstawie powyższych danych średnie wartości wieku, masy ciała i wzrostu, a także BSA (*NICE 2014*).

Tabela 3. Wartości średnie parametrów demograficznych populacji w badaniu *Goede 2014*.

Wyjściowa charakterystyka	Średnia	1. etap badania		2. etap badania	
		G-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
Wiek [lata]	■	■	■	■	■
Odsetek mężczyzn	■	■	■	■	■
Masa ciała [kg]	■	■	■	■	■
Wzrost [cm]	■	■	■	■	■

Wyjściowa charakterystyka	Średnia	1. etap badania		2. etap badania	
		G-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
BSA [m <sup>2</sup> ]	■	■	■	■	■

\*obliczona ze wzoru Mostellera:  $\sqrt{\frac{\text{wzrost} \times \text{masa ciała}}{3600}}$ .

W przypadku wyjściowego wieku chorych w analizie, w wariancie podstawowym przyjęto średnią równą ■, zgodnie z założeniami modelu centralnego (NICE 2014). Natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym przyjęto średni wiek, wazony liczbą rozpoznań, oszacowany na podstawie danych KRN dla roku 2011.

Tabela 4. Oszacowanie średniej wieku w polskiej populacji chorych z CLL (KRN 2014).

	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Średnia dla przedziału	42	47	52	57	52	67	72	77	82	92,5
Liczba rozpoznań	23	52	93	140	179	154	195	201	160	95
Średni wiek	67,6					76,7				

Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem środków dostępnych przedziałów wiekowych oraz przyjęcia dolnego zakresu wiekowego na poziomie badania Goede 2014 (40 lat), lub uwzględniając ok. 80% populacji badania Goede 2014 (65 lat). Uzyskana średnia wartość dla przedziału 40-100 lat wyniosła 67,6 lat, a dla przedziału 65-100 lat – 76,7 lat.

Parametry masy oraz powierzchni ciała chorych wykorzystywano w kalkulacji zużycia leków stosowanych w I i II linii (m.in. przyjęte dawkowanie chlorambucylu jest zależne od masy ciała, a rytuksymabu leków – od powierzchni ciała). Zmienne dotyczące wieku i struktury płci posłużyły z kolei do obliczenia prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej, wykorzystywanych do korekty modelowanego przeżycia całkowitego (szczegóły w Rozdziale 1.3.9.1.1).

W analizie wrażliwości testowano alternatywne oszacowanie parametrów demograficznych, oparte na danych GUS dla populacji polskiej, uwzględniając osoby w wieku powyżej 70 lat.

Znając rozkład BMI w poszczególnych grupach wiekowych możliwe było oszacowanie średniego BMI odpowiadającego każdej grupie wiekowej. ■

■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

### 1.3.9 Ocena wyników zdrowotnych

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w modelu stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), na ocenę których składa się:

- analiza przeżycia (całkowitego – OS i wolnego od progresji – PFS), polegająca na dopasowaniu teoretycznych krzywych przeżycia do danych z badania klinicznego;
- analiza jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), dostarczająca oszacowań użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Poszczególne składowe oceny wyników zdrowotnych omówiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 1.3.9.1 Modelowanie przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu, w celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowotnymi konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla każdej z porównywanych strategii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Ponieważ w badaniu *Goede 2011* wyróżniono 2 etapy (1. etap – porównanie schematów G-Clb, R-Clb i Clb, 2. etap – porównanie G-Clb i R-Clb, z ponowną randomizacją chorych z grupy Clb u których wystąpiła progresja), modelowanie przeżycia zostało przeprowadzone w dwóch wariantach, odpowiadających każdemu z etapów.

##### 1.3.9.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania *Goede 2014*. PFS definiowano jako przedział czasowy od randomizacji do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie badacza (główna analiza; dodatkowo wykonano analizę z udziałem niezależnej komisji badawczej). Dane pacjentów bez progresji lub zgonu były cenzorowane w momencie ostatniej oceny choroby (ang. *tumor assessment*) lub następnego dnia po randomizacji, jeśli ocena ta nie była wykonana. Celem oceny wystąpienia progresji lub zgonu w obserwacji pozostawiano chorych przerywających leczenie przed potwierdzeniem progresji, niezależnie od tego czy rozpoczęli oni drugą linię leczenia czy nie. Rozkład prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji estymowano metodą Kaplana-Meiera.

W ocenie lokalnej badaczy mediana PFS wyniosła 26,7 miesięcy w grupie obinutuzumabu w porównaniu do 15,2 miesiąca w grupie rytuksymabu (oba w skojarzeniu z chlorambucylem), różnica była istotna statystycznie i wskazywała na większą skuteczność terapii z obinutuzumabem w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby, w porównaniu do terapii z rytuksymabem, HR = 0,39 (95%

CI: 0,31; 0,49),  $p < 0,001$ . Wnioskowanie potwierdziła ocena niezależnej komisji, HR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,54),  $p < 0,0001$ .

Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 23 miesiące (z odcięciem danych w maju 2013 roku) w obu przeprowadzonych ocenach, badacza i niezależnej komisji, różnice w ocenie PFS pomiędzy grupami G-Clb i Clb były znamienne na korzyść obinutuzumabu, odpowiednio HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24) i HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,27);  $p < 0,001$  dla obu porównań. Istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) różnicę na korzyść grupy z obinutuzumabem odnotowano również we wcześniejszej analizie, w momencie odcięcia danych w lipcu 2012 roku, hazard względny dla opisywanego porównania w ocenie badacza wyniósł 0,14 (95% CI: 0,09; 0,21).

Modelowanie PFS w ramionach obinutuzumabu + chlorambucyl, rytuksymab + chlorambucyl oraz chlorambucyl przeprowadzono poprzez dopasowanie (niezależne dla porównywanych grup leczenia) parametrycznych funkcji przeżycia do indywidualnych danych PFS z populacji ogólnej pacjentów badania *Goede 2014*. Rozważano modele AFT: log-logistyczny, Weibulla i logarytmiczno-normalny, a także wykładniczy, gamma i Gompertza. W analizie podstawowej wykorzystano niezależne modele log-logistyczne, charakteryzujące się najlepszym stopniem dopasowania do danych wg kryteriów AIC i BIC.

Tabela 12. Kryteria AIC i ranking modeli PFS.

Model	1. etap badania			2. etap badania	
	G-Clb	R-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████
Logarytmiczno-normalny	██████	██████	██████	██████	██████
Gamma	██████	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████

Parametry dopasowanych krzywych oraz ocena ich dopasowania pochodzą z materiałów dotyczących modelu centralnego dla obinutuzumabu, dostępnych także w dokumentacji agencji NICE (*NICE 2014*). Szczegółowy opis parametryzacji poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.2).

Tabela 13. Parametry modeli PFS (Obinutuzumab + chlorambucyl).

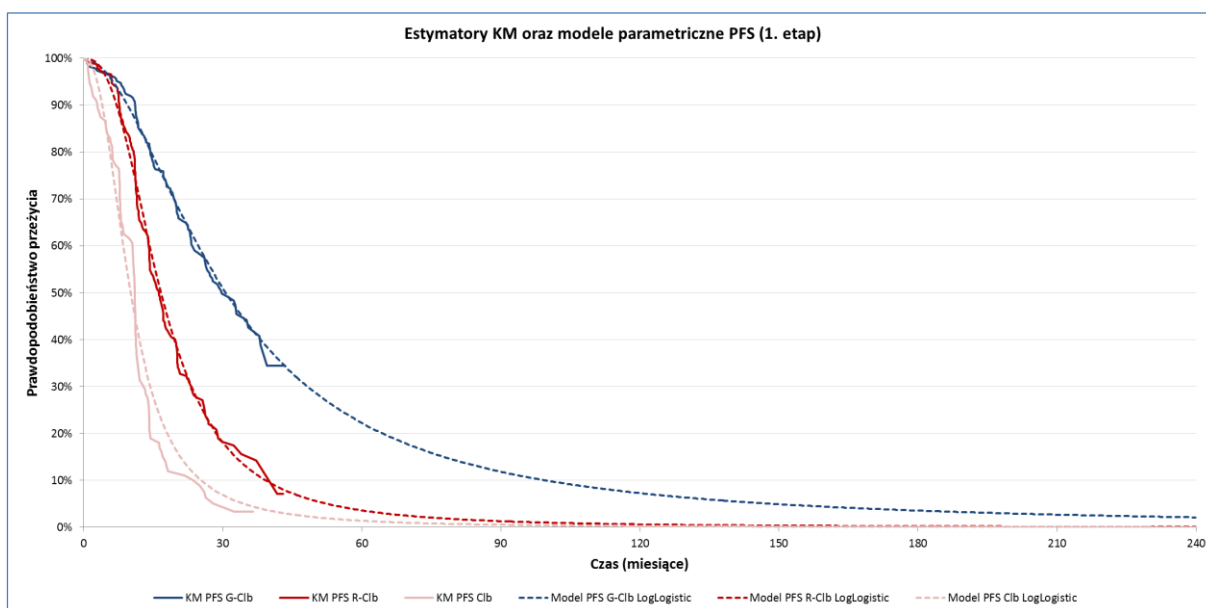
Model	Parametry regresji	Parametry krzywej
-------	--------------------	-------------------

	INTERCEPT*	SCALE	$\lambda^*$	$\gamma$
1. etap badania <i>CLL11</i>				
Log-logistyczny	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Logarytmiczno-normalny	████	████	████	████
2. etap badania <i>CLL11</i>				
Log-logistyczny	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Logarytmiczno-normalny	████	████	████	████

\* wartość w skali 1 miesiąca.

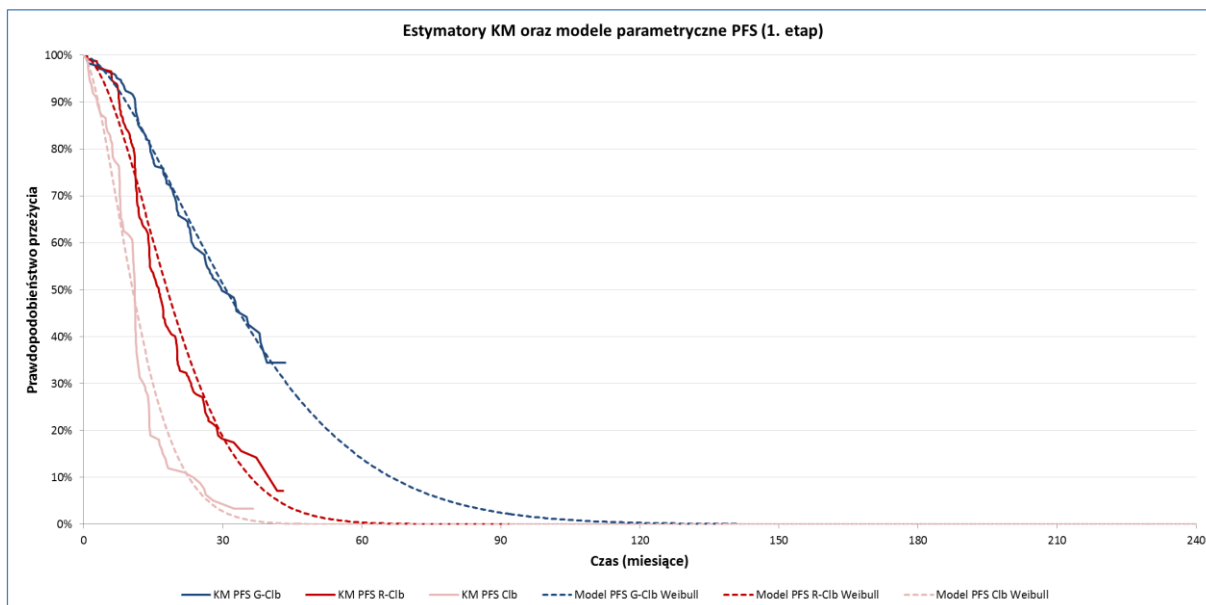
Graficzne przedstawienie dopasowania podstawowego modelu do danych empirycznych PFS z badania *Goede 2014* zamieszczono na wykresie poniżej, na przykładzie populacji ITT. Pokazano tylko wykresy dla 1. etapu badania *Goede 2014*, gdyż różnice między 1. i 2. etapem są niewielkie.

Wykres 3. Krzywe PFS w ramionach badania *Goede 2014* (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe log-logistyczne.

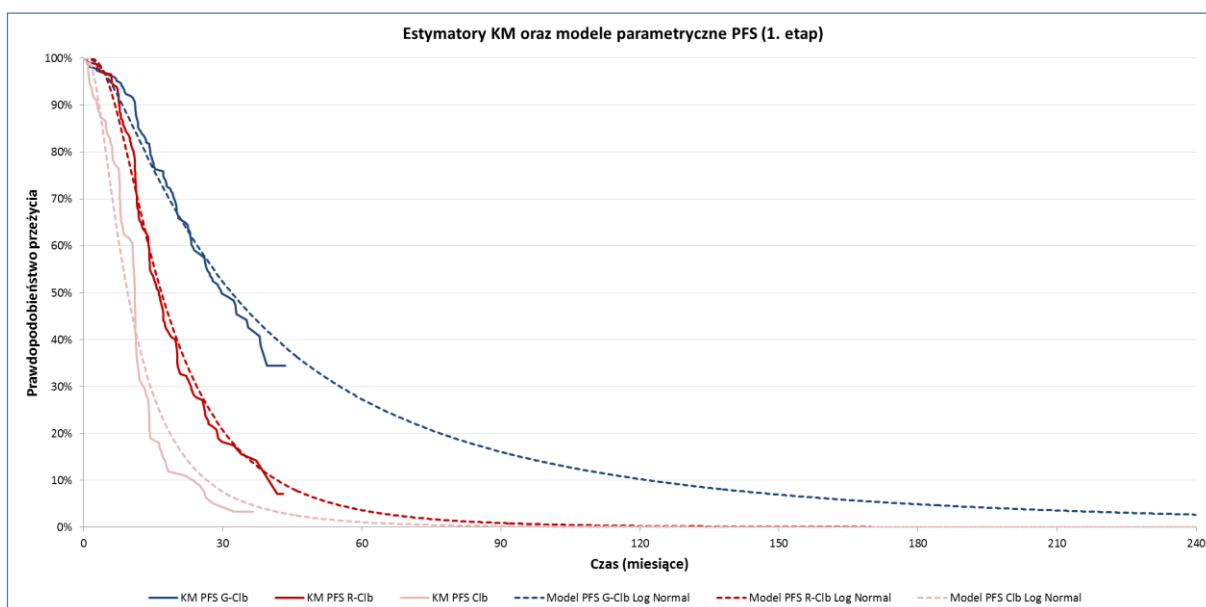


Przebieg alternatywnych krzywych PFS zobrazowano na poniższych wykresach.

Wykres 4. Krzywe PFS w ramionach badania Goede 2014 (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Weibulla.



Wykres 5. Krzywe PFS w ramionach badania Goede 2014 (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe logarytmiczno-normalne.



Cykliczne prawdopodobieństwa PFS w cyklu  $t$  obliczono zgodnie ze wzorem:

$$p_{PFS}(t) = \frac{S(t+1)}{S(t)},$$

gdzie  $S(t)$  oznacza funkcję skumulowanego przeżycia wolnego od progresji (zob. Rozdział 3.2).

### 1.3.9.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oceniano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, z cenzorowaniem danych w momencie ostatniego kontaktu. Chorzy, którzy przerwali leczenie pozostawali w obserwacji i byli uwzględniani w analizie po wystąpieniu u nich zdarzenia, niezależnie od tego czy rozpoczęli drugą linię leczenia czy nie. Wyniki analizy OS w badaniu *Goede 2014* przedstawia poniższa tabela.

*Tabela 14. Przeżycie całkowite; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.*

Interwencja			Komparator			HR (95% CI)
N	liczba zdarzeń (%)	mediana OS (95% CI)	N	liczba zdarzeń (%)	mediana OS (95% CI)	
<b>G-Clb vs R-Clb</b>						
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
333	27* (8%)	nie osiągnięto	330	40* (12%)	nie osiągnięto	0,66 (0,41; 1,06), p = 0,08
<b>G-Clb vs Clb</b>						
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
238	21* (9%)	nie osiągnięto	118	24* (20%)	nie osiągnięto	<b>0,41 (0,23; 0,74), p = 0,002</b>
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>						
238	bd.	nie osiągnięto	118	bd.	nie osiągnięto	0,68 (0,29; 1,60), p = 0,3820

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich przeprowadzonych analizach, w każdej z grup okres obserwacji był za krótki do wystąpienia wystarczającej liczby zgonów do oszacowania mediany OS. Oszacowany hazard względny wystąpienia zgonu nie różnił się znamienne statystycznie między grupami G-Clb a R-Clb, HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p = 0,08. Natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami odnotowano dla porównania terapii G-Clb z monoterapią Clb w momencie aktualizacji analizy (po odcięciu danych w maju 2013 r.) – wynik wskazywał na korzyść obinutuzumabu i chlorambucylu w porównaniu z chlorambucylem, HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p = 0,002.

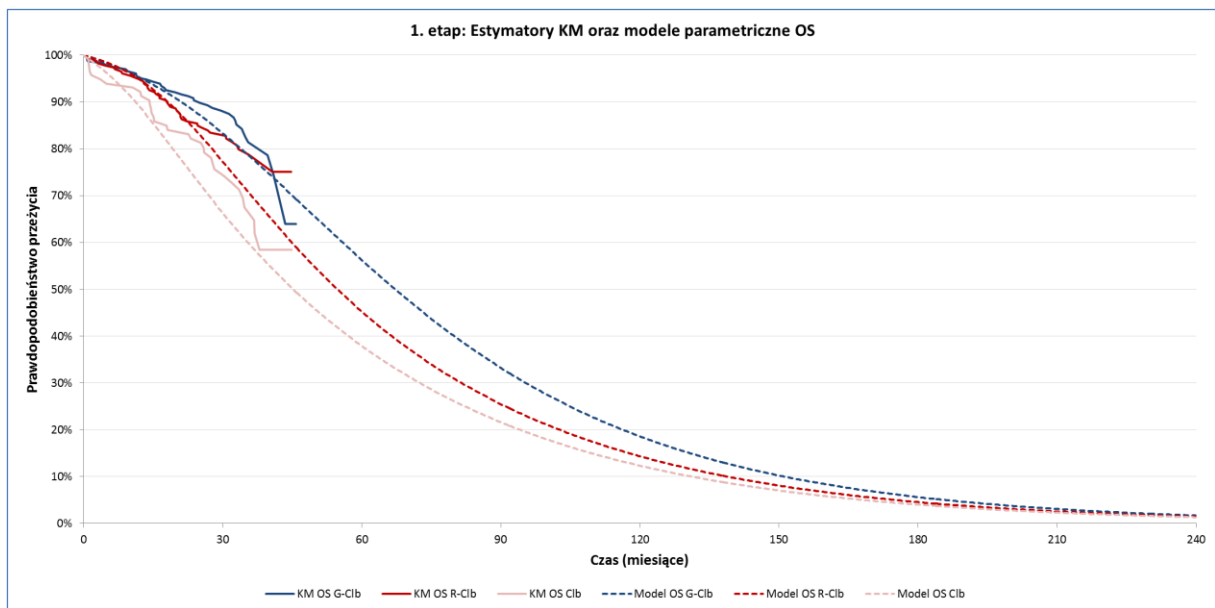
Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera rzadko osiągają wartość zero w horyzoncie badania klinicznego, dlatego pełne oszacowanie efektu zdrowotnego stosowanych interwencji wymaga ekstrapolacji krzywych na horyzont dożywności. Zalecaną metodę modelowania przeżycia stanowi dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do obserwowanych danych z badania i użycie jej zarówno w okresie obserwacji badania, jak i w ekstrapolowanej części krzywej (*NICE DSU TSD14*). XXXXXXXXXX

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Z tego względu, w modelu centralnym [REDACTED], co zostało zaakceptowane przez brytyjską agencję NICE (Hoyle 2014).

Wykres 6. Krzywe OS w ramionach badania Goede 2014 (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe log-logistyczne.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



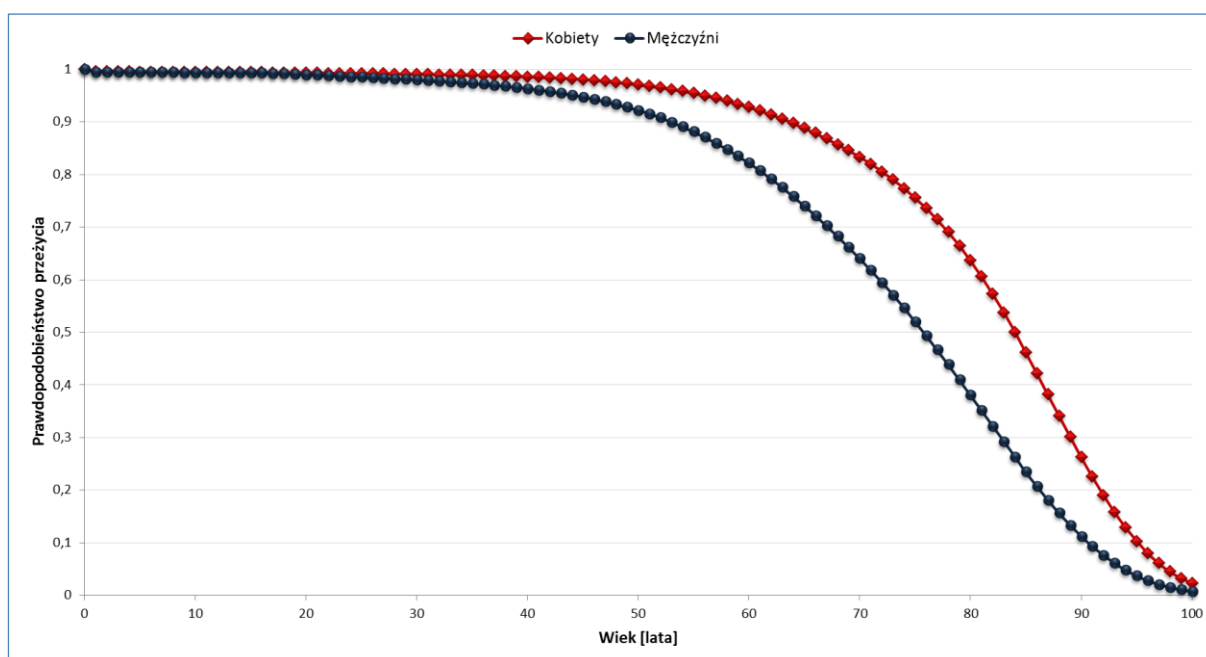
Tabela 15. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS dla 2013 roku.

Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)
0	0,00496	0,00418	34	0,00154	0,00045	68	0,03056	0,01365
1	0,00027	0,00026	35	0,00168	0,0005	69	0,03262	0,01473
2	0,00022	0,00019	36	0,00185	0,00055	70	0,03489	0,01595
3	0,00017	0,00013	37	0,00203	0,00061	71	0,03741	0,01735
4	0,00014	0,0001	38	0,00224	0,00069	72	0,04022	0,01899
5	0,00012	0,00009	39	0,00247	0,00077	73	0,04337	0,02094
6	0,00011	0,00008	40	0,00272	0,00086	74	0,04689	0,02327
7	0,00011	0,00008	41	0,00299	0,00097	75	0,05084	0,02604
8	0,00011	0,00008	42	0,00329	0,00109	76	0,05523	0,02933
9	0,00011	0,00009	43	0,00362	0,00122	77	0,06008	0,03317
10	0,00012	0,0001	44	0,00399	0,00138	78	0,06542	0,0376
11	0,00013	0,00011	45	0,0044	0,00155	79	0,07124	0,04266
12	0,00015	0,00013	46	0,00486	0,00174	80	0,07755	0,04833
13	0,00018	0,00015	47	0,00537	0,00195	81	0,08436	0,05462
14	0,00024	0,00018	48	0,00595	0,00219	82	0,09166	0,06154
15	0,00033	0,00021	49	0,00659	0,00244	83	0,09949	0,06908
16	0,00047	0,00023	50	0,00729	0,00273	84	0,10785	0,07725
17	0,00065	0,00025	51	0,00805	0,00304	85	0,11678	0,08607
18	0,0008	0,00026	52	0,00887	0,00337	86	0,12633	0,0956
19	0,00091	0,00025	53	0,00976	0,00374	87	0,1365	0,10585
20	0,00097	0,00024	54	0,0107	0,00415	88	0,14737	0,1169
21	0,00099	0,00023	55	0,0117	0,00458	89	0,15899	0,12883
22	0,001	0,00022	56	0,01277	0,00505	90	0,17131	0,14157
23	0,00101	0,00022	57	0,0139	0,00556	91	0,18456	0,15545
24	0,00101	0,00022	58	0,01509	0,0061	92	0,19857	0,17024
25	0,00102	0,00023	59	0,01635	0,00668	93	0,21336	0,18597
26	0,00103	0,00024	60	0,01768	0,00729	94	0,2289	0,20262
27	0,00105	0,00026	61	0,01906	0,00794	95	0,24522	0,22019
28	0,00108	0,00027	62	0,0205	0,00863	96	0,26228	0,23868

Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)
29	0,00113	0,0003	63	0,022	0,00935	97	0,28008	0,25805
30	0,00118	0,00032	64	0,02355	0,01011	98	0,2986	0,27829
31	0,00124	0,00034	65	0,02517	0,01091	99	0,31781	0,29936
32	0,00132	0,00037	66	0,02686	0,01176	100	0,33768	0,3212
33	0,00142	0,00041	67	0,02865	0,01267			

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowite dla obu płci w polskiej populacji ogólnej (GUS 2014).

Wykres 7. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS (2013 r.).



[Obszar z czarnymi kreskami]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

A table with multiple rows and columns, where the content is redacted with black bars. The table has a header row in dark blue and subsequent rows in light blue. The redactions are as follows:

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

**1.3.9.2 Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed wystąpieniem progresji**

Zgodnie z założoną strukturą modelu i charakterem rozważanych opcji terapeutycznych, u części pacjentów zakończenie leczenia I linii następuje przed wystąpieniem progresji choroby (np. z powodu nieakceptowanej toksyczności lub zastosowania przewidzianej maksymalnej liczby cykli leczenia).

Poniżej przedstawiono wartości, które należy interpretować jako prawdopodobieństwa pozostania w następnym cyklu w stanie PFS z aktywnym leczeniem. Są to dane zagregowane dla obinutuzumabu i chlorambucylu, gdyż w badaniu *Goede 2014* dopuszczalne zakończenie stosowania jednego leku nie musiało oznaczać zaprzestania stosowania drugiego.

Tabela 22. Skumulowane prawdopodobieństwo pozostania na leczeniu (PFS).

Cykl	G-Clb (1. etap)	G-Clb (2. etap)	R-Clb (1. etap)	R-Clb (2. etap)	Clb
0	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■

Cykl	G-Clb (1. etap)	G-Clb (2. etap)	R-Clb (1. etap)	R-Clb (2. etap)	Clb
24	■	■	■	■	■

Wartości te wprowadzono do modelu jako prawdopodobieństwo niekumulowane.

Tabela 23. Tygodniowe prawdopodobieństwo pozostania na leczeniu (PFS).

Cykl	G-Clb (1. etap)	G-Clb (2. etap)	R-Clb (1. etap)	R-Clb (2. etap)	Clb
0	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia stanowi dopełnienie tych wartości do liczby 1.

W analizie wrażliwości zbadano warianty, w których prawdopodobieństwo przerwania leczenia w ramieniu G-Clb było przyjęte na poziomie R-Clb, lub odwrotnie.

Powyższy parametr obejmuje także przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, z tego względu zostały one uwzględnione jedynie w postaci kosztów związanych z ich leczeniem (patrz: Rozdział 1.3.10.6).

### 1.3.9.3 *Użyteczności stanów zdrowia*

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym obinutuzumabu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Przeżycie wolne od progresji – kontynuacja leczenia;
- Przeżycie wolne od progresji – zakończenie leczenia;
- Progresja choroby.

#### 1.3.9.3.1 Przegląd systematyczny

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych opisujących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Embase, Pubmed oraz CEA Registry.

Przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznych dokonano w dniu 15 grudnia 2014 roku. Poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów, w których przytoczono indeksy użyteczności dla zdefiniowanych w niniejszym modelu stanów zdrowotnych występujących w populacji docelowej.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed i Embase zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe, systemy klasyfikacji stanów zdrowia oraz metody mierzenia użyteczności. Z kolei bazę *CRD Registry* przeszukano przy pomocy słowa kluczowego będącego jednostką chorobową. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową (Embase).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'chronic lymphocitic leukemia' OR 'chronic lymphocytic leukemia' OR 'chronic lymphatic leukemia' OR 'cll'	33 458
2	sf-6d OR eq-5d OR eq-5d-5l OR euroqol OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'quality adjusted life year' OR qaly OR 'utility scores' OR 'utility values'	67 658
3	#1 AND #2 AND [Embase]/lim	105
Data przeszukania bazy danych: 15 grudzień 2014 rok		

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową (Pubmed).

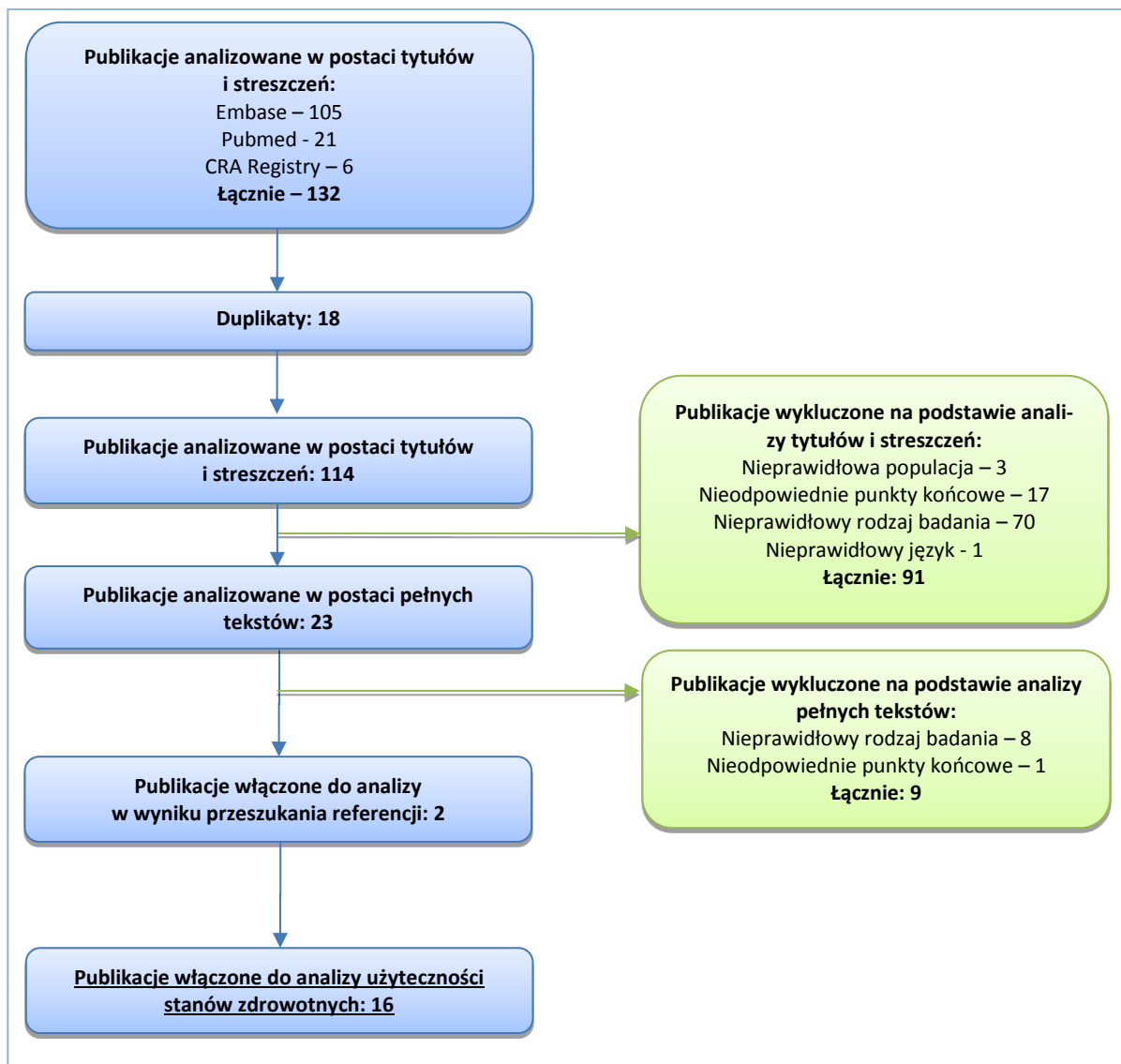
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'chronic lymphocitic leukemia' OR 'chronic lymphocytic leukemia' OR 'chronic lymphatic leukemia' OR 'cll'	16 365
2	sf-6d OR eq-5d OR eq-5d-5l OR euroqol OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'quality adjusted life year' OR qaly OR 'utility scores' OR 'utility values'	35 440
3	#1 AND #2	21
Data przeszukania bazy danych: 15 grudzień 2014 rok		

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową (CEA Registry).

Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
Chronic lymphocytic leukemia	4 publikacje
Chronic lymphocitic leukemia	0 publikacji
Chronic lymphatic leukemia	0 publikacji
CLL	2 publikacje
Data przeszukania bazy danych: 15 grudzień 2014 rok	

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **132 wyniki**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 23 publikacje, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **13 publikacji**. Następnie przeprowadzono przeszukanie referencji publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów, w wyniku czego włączono dodatkowo **3 publikacje**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano publikacje w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych prezentujące najbardziej pierwotne wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z przewlekłą białaczką limfocytową. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności pochodzące z włączonych publikacji.

Tabela 27 Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)
Adena 2014	CEA, użyteczności dla CLL na podstawie <i>Wild 2006</i> (EQ-5D, populacja FL), <i>Catovsky 2007</i> (EORTC QLQ-C30) i <i>Beusterien 2010</i> .	Progresja	0,618
		Brak progresji	0,805
		Terapia fludarabiną lub fludarabiną + cyklofosfamid	-0,07

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)	
<i>Beusterien 2010, Davies 2009</i>	Przekrojowe badanie jakości życia dla wyników terapii CLL, w którym dokonano pomiaru użyteczności za pomocą metody SG. Badanie przeprowadzono w populacji ogólnej (n = 89) z Wielkiej Brytanii (Anglia i Szkocja).	Odpowiedź całkowita	Wielka Brytania	0,91 ± 0,11
			Anglia	0,90 ± 0,12
			Szkocja	0,92 ± 0,08
			< 60 rok życia	0,92 ± 0,09
			≥ 60 rok życia	0,88 ± 0,13
			Mężczyzna	0,92 ± 0,08
			Kobieta	0,89 ± 0,12
			Posiada wiedzę o białaczce	0,90 ± 0,13
			Brak wiedzy o białaczce	0,91 ± 0,10
		Odpowiedź częściowa	Wielka Brytania	0,84 ± 0,14
			Anglia	0,83 ± 0,16
			Szkocja	0,87 ± 0,09
			< 60 rok życia	0,84 ± 0,14
			≥ 60 rok życia	0,84 ± 0,14
			Mężczyzna	0,87 ± 0,10
			Kobieta	0,82 ± 0,16
			Posiada wiedzę o białaczce	0,83 ± 0,17
			Brak wiedzy o białaczce	0,85 ± 0,13
		Brak zmian	Wielka Brytania	0,78 ± 0,14
			Anglia	0,76 ± 0,15
			Szkocja	0,83 ± 0,11
< 60 rok życia	0,78 ± 0,14			
≥ 60 rok życia	0,80 ± 0,16			
Mężczyzna	0,80 ± 0,13			
Kobieta	0,77 ± 0,15			
Posiada wiedzę o białaczce	0,78 ± 0,17			
Brak wiedzy o białaczce	0,79 ± 0,14			
Brak zmian + nudności	Wielka Brytania	0,73 ± 0,17		

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)
		(1-2 stopień)	
		Anglia	0,70 ± 0,17
		Szkocja	0,78 ± 0,16
		< 60 rok życia	0,72 ± 0,19
		≥ 60 rok życia	0,74 ± 0,12
		Mężczyzna	0,73 ± 0,14
		Kobieta	0,72 ± 0,19
		Posiada wiedzę o białaczce	0,76 ± 0,15
		Brak wiedzy o białaczce	0,72 ± 0,18
		Wielka Brytania	0,73 ± 0,16
		Anglia	0,70 ± 0,16
		Szkocja	0,78 ± 0,15
		< 60 rok życia	0,73 ± 0,16
		≥ 60 rok życia	0,73 ± 0,15
		Mężczyzna	0,75 ± 0,14
		Kobieta	0,71 ± 0,17
		Posiada wiedzę o białaczce	0,71 ± 0,15
		Brak wiedzy o białaczce	0,73 ± 0,16
		Wielka Brytania	0,71 ± 0,17
		Anglia	0,68 ± 0,18
		Szkocja	0,76 ± 0,13
		< 60 rok życia	0,71 ± 0,17
		≥ 60 rok życia	0,72 ± 0,16
		Mężczyzna	0,74 ± 0,15
		Kobieta	0,69 ± 0,18
		Posiada wiedzę o białaczce	0,69 ± 0,18
		Brak wiedzy o białaczce	0,72 ± 0,16
		Wielka Brytania	0,70 ± 0,19
		Anglia	0,68 ± 0,19
		Brak zmian + nudności / wymioty (1-2 stopień)	
		Brak zmian + biegunka (1-2 stopień)	
		Druga linia leczenia	



Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)
		Szkocja	0,75 ± 0,17
		< 60 rok życia	0,70 ± 0,21
		≥ 60 rok życia	0,71 ± 0,14
		Mężczyzna	0,70 ± 0,18
		Kobieta	0,71 ± 0,20
		Posiada wiedzę o białaczce	0,67 ± 0,19
		Brak wiedzy o białaczce	0,71 ± 0,19
		Wielka Brytania	0,69 ± 0,18
		Anglia	0,66 ± 0,19
		Szkocja	0,74 ± 0,17
		< 60 rok życia	0,70 ± 0,19
		≥ 60 rok życia	0,65 ± 0,17
		Mężczyzna	0,69 ± 0,16
		Kobieta	0,68 ± 0,20
		Posiada wiedzę o białaczce	0,72 ± 0,21
		Brak wiedzy o białaczce	0,67 ± 0,18
		Wielka Brytania	0,68 ± 0,20
		Anglia	0,64 ± 0,21
		Szkocja	0,75 ± 0,17
		< 60 rok życia	0,69 ± 0,19
		≥ 60 rok życia	0,65 ± 0,23
		Mężczyzna	0,69 ± 0,18
		Kobieta	0,67 ± 0,22
		Posiada wiedzę o białaczce	0,67 ± 0,23
		Brak wiedzy o białaczce	0,68 ± 0,19
		Wielka Brytania	0,67 ± 0,17
		Anglia	0,64 ± 0,17
		Szkocja	0,72 ± 0,17
		Brak zmian + anemia (3-4 stopień)	
		Brak zmian + gorączka (3-4 stopień)	
		Progresja choroby	

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)	
		< 60 rok życia	0,66 ± 0,18	
		≥ 60 rok życia	0,68 ± 0,15	
		Mężczyzna	0,66 ± 0,16	
		Kobieta	0,67 ± 0,18	
		Posiada wiedzę o białaczkę	0,64 ± 0,14	
		Brak wiedzy o białaczkę	0,67 ± 0,18	
		Wielka Brytania	0,65 ± 0,22	
		Anglia	0,61 ± 0,24	
		Szkocja	0,72 ± 0,16	
		Trzecia linia leczenia	< 60 rok życia	0,65 ± 0,23
			≥ 60 rok życia	0,63 ± 0,20
			Mężczyzna	0,66 ± 0,17
			Kobieta	0,64 ± 0,26
			Posiada wiedzę o białaczkę	0,63 ± 0,24
			Brak wiedzy o białaczkę	0,65 ± 0,21
			Wielka Brytania	0,58 ± 0,19
			Anglia	0,56 ± 0,20
		Brak zmian + zapalenia płuc (3-4 stopień)	Szkocja	0,63 ± 0,19
			< 60 rok życia	0,59 ± 0,20
			≥ 60 rok życia	0,58 ± 0,17
Mężczyzna	0,59 ± 0,19			
Kobieta	0,58 ± 0,20			
Posiada wiedzę o białaczkę	0,55 ± 0,19			
Brak wiedzy o białaczkę	0,59 ± 0,20			
Ferguson 2008	Badanie jakości życia dla CLL, w którym dokonano pomiaru użyteczności za pomocą metody TTO. Badanie przeprowadzono w ogólnej populacji (n = 60) z Wielkiej Bryta-		Przeżycie wolne od progresji po pierwszej linii leczenia	0,777
		Progresja po pierwszej linii leczenia	0,540	
		Przeżycie wolne od progresji po drugiej linii leczenia	0,650	
		Progresja po drugiej linii leczenia	0,470	

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)
	nii.	Przeżycie wolne od progresji po końcowej linii leczenia	0,428
		Progresja po końcowej linii leczenia	0,279
		Pierwsza linia leczenia - MabCampath	0,619
		Pierwsza linia leczenia - chlorambucyl	0,623
<i>Hancock 2002</i>	Raport HTA. Użyteczności dla CLL oszacowano na podstawie <i>Holzner 2001</i> .	Progresja	0,6
		Przeżycie wolne od progresji	0,8
		EQ-5D	0,87 ± 0,14
		EQ-5D VAS	73,8 ± 19,6
		Pierwsza linia leczenia	
		BFI Global	4,1 ± 2,4
		FACT-Leu Total	136,3 ± 21,7
<i>Kay 2012</i>	Badanie jakości życia w kolejnych liniach leczenia CLL w Stanach Zjednoczonych w którym dokonano pomiaru użyteczności za pomocą skali EQ-5D, FACT-Leu oraz BFI.	Druga linia leczenia	
		EQ-5D	0,84 ± 0,15
		EQ-5D VAS	70,7 ± 19,9
		BFI Global	4,3 ± 2,4
		FACT-Leu Total	133,4 ± 22,7
		EQ-5D	0,83 ± 0,15
		EQ-5D VAS	69,8 ± 18,5
		Kolejne linie leczenia	
		BFI Global	4,2 ± 2,4
		FACT-Leu Total	129,8 ± 25,1
		Przeżycie wolne od progresji, brak leczenia	TTO
			VAS
			0,82 ± 0,17
			65,5 ± 15,7
		Przeżycie wolne od progresji w czasie początkowej terapii doustnej	TTO
			VAS
			0,67 ± 0,22
			47,3 ± 14,2
<i>Kosmas 2014, Shingler 2014</i>	Badanie jakości życia dla CLL, w którym dokonano pomiaru użyteczności za pomocą metody TTO oraz skali VAS. Badanie przeprowadzono w populacji ogólnej (n = 100) z Wielkiej Brytanii.	Przeżycie wolne od progresji w czasie początkowej terapii doustnej	TTO
			VAS
			0,71 ± 0,20
			52,1 ± 15,8
		Przeżycie wolne od progresji, terapia doustna wymagająca więcej niż 1/miesiąc wizytę w szpitalu	TTO
			VAS
			0,55 ± 0,26
			43,9 ± 14,1
		Progresja po pierwszej linii leczenia	TTO
			VAS
			0,66 ± 0,22
			44,8 ± 16,3

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)		
		Przeżycie wolne od progresji, po drugiej linii leczenia	TTO	0,71 ± 0,23	
			VAS	53,0 ± 16,6	
		Przeżycie wolne od progresji, w czasie drugiej linii leczenia	TTO	0,55 ± 0,25	
			VAS	42,8 ± 16,3	
		Dalsza progresja	TTO	0,59 ± 0,23	
			VAS	40,3 ± 16,2	
		Nawrót choroby po trzeciej lub kolejnej linii leczenia	TTO	0,42 ± 0,25	
			VAS	27,5 ± 15,8	
		<i>Kongnakorn 2014</i>	CEA; użyteczności oszacowano na podstawie Walker 2009.	W czasie leczenia	0,74
				Całkowita / częściowa odpowiedź	0,80
				Progresja choroby	0,60
		<i>Pashos 2013</i>	Badanie jakości życia ze względu na płeć w CLL w Stanach Zjednoczonych w którym dokonano pomiaru użyteczności za pomocą skali EQ-5D, FACT-Leu oraz BFI	Kobiety	EQ-5D
EQ-5D VAS	71,4				
BFI Global	4,6				
FACT-Leu Total	132,2				
EQ-5D	0,9				
Mężczyźni	EQ-5D VAS			73,1	
	BFI Global			4,0	
	FACT-Leu Total			135,5	
	ECOG 0			EQ-5D VAS	75,4 ± 21,3
				BFI Global	3,5 ± 2,2
FACT-Leu Total		141,0 ± 17,6			
<i>Pashos 2011a</i>	Badanie jakości życia ze względu na ECOG w CLL w Stanach Zjednoczonych w którym dokonano pomiaru użyteczności za pomocą skali EQ-5D, FACT-Leu oraz BFI	ECOG 1	EQ-5D VAS	67,8 ± 21,1	
			BFI Global	4,8 ± 2,4	
			FACT-Leu Total	129,9 ± 22,2	
		ECOG 2-4	EQ-5D VAS	60,8 ± 20,7	
			BFI Global	5,4 ± 2,6	
			FACT-Leu Total	116,4 ± 26,8	

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)	
			EQ-5D VAS	66,5 ± 20,5
		Oslabienie	BFI Global	5,0 ± 2,4
			FACT-Leu Total	128,3 ± 21,9
			EQ-5D VAS	75,0 ± 21,1
		Brak oslabienia	BFI Global	3,6 ± 2,3
			FACT-Leu Total	139,1 ± 21,8
			EQ-5D VAS	71,4 ± 19,7
		Wiek <65 lat	BFI Global	4,4 ± 2,5
			FACT-Leu Total	131,5 ± 23,5
			EQ-5D VAS	71,4 ± 22,5
		65-74 lat	BFI Global	4,1 ± 2,3
			FACT-Leu Total	136,5 ± 20,7
			EQ-5D VAS	68,6 ± 21,2
		≥ 75 lat	BFI Global	4,5 ± 2,5
			FACT-Leu Total	132,1 ± 22,7
<i>Scott 2007</i>	Analiza ekonomiczna mająca na celu porównanie trzeciej linii leczenia CLL (alemtuzumab vs fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab). Użyteczności oszacowano na podstawie <i>Walker 2009, Norum 1996, Wang 2003</i> .	Chorzy z 2-letnim przeżyciem z ciągłymi wymiotami		0,82 (0,46; 0,89)
		Chorzy po pierwszej lub drugiej linii leczenia, przed kolejną linią leczenia (wyjściowo)	TTO	0,549 ± 0,231
			VAS	0,505 ± 0,179
		Przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie	TTO	0,671 ± 0,236
			VAS	0,634 ± 0,172
		Przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, trombocytopenia	TTO	0,563 ± 0,108
			VAS	0,491
		Przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, neutropenia, brak infekcji	TTO	0,508 ± 0,163
			VAS	0,463
<i>Tolley 2013, Tolley 2010</i>	Badanie jakości życia dla CLL w późnym stadium, w którym dokonano pomiaru użyteczności za pomocą metody TTO oraz skali VAS. Badanie przeprowadzono w ogólnej populacji (n = 110) z Wielkiej Brytanii.			

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartości użyteczności (±SD)
Weeks 1991	CEA, użyteczności dla stanów CLL przyjęte w modelu ustalono w oparciu o opinię 10 ekspertów klinicznych.	Przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, ciężka infekcja	TTO 0,476 ± 0,195 VAS 0,442
		Przeżycie wolne od progresji, brak odpowiedzi na leczenie	TTO 0,394 ± 0,219 VAS 0,371 ± 0,17
		Przeżycie wolne od progresji, brak odpowiedzi na leczenie, ciężka infekcja	TTO 0,333 ± 0,061 VAS 0,319
		Progresja choroby	TTO 0,214 ± 0,18 VAS 0,189 ± 0,126
		Określenie własnego stanu zdrowia chorego	TTO nd VAS 0,859 ± 0,122
		Progresja	TTO 0,294
		Brak infekcji	0,87
		Łagodna infekcja	0,86
		Umiarkowana infekcja	0,81
		Ciężka infekcja	0,46
		Infuzja immunoglobuliną dożylną	0,66

\* wzrost (+) lub redukcja (-) użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej.

Do oceny jakości życia chorych z CLL autorzy analizowanych publikacji wykorzystali liczne narzędzia pomiarowe. Najczęściej używanymi były: EQ-5D wykorzystane w analizach *Adena 2014, Kay 2012, Pashos 2013, Pashos 2011a* oraz *Pashos 2011b*; SG zastosowano przez autorów publikacji *Beusterien 2010* i *Davies 2009* oraz TTO wykorzystane w publikacjach *Ferguson 2008, Kosmas 2014, Shingler 2014, Tolley 2013, Tolley 2010*. Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia CLL wskazują generalnie na obniżoną jakość życia chorych w stadium progresji choroby wątroby oraz podczas występowania działań niepożądanych.

#### 1.3.9.3.2 Użyteczności stanów zdrowotnych przyjęte w modelu

W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności pochodzące z modelu centralnego, które w większości zostały zaakceptowane przez zespół ERG (*Hoyle 2014*).

Ponieważ w wyniku przeglądu systematycznego, wykonawcy modelu centralnego nie zidentyfikowali innych źródeł, które zawierałyby indeksy użyteczności odpowiadające strukturze modelu, przeprowadzili własne badanie użyteczności wśród populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, z zastosowaniem metody TTO (badanie Roche, *Kosmas 2014, Shingler 2014*). W badaniu nie rozważano oceny redukcji użyteczności z powodu działań niepożądanych. Poniżej przedstawiono wartości uzyskane w tym badaniu dla poszczególnych stanów modelu.

Tabela 28. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia uzyskanych w badaniu na potrzeby modelu centralnego (*Kosmas 2014, Shingler 2014*).

Stan w badaniu	Średnia użyteczność	SD	95% przedział ufności		Stan w modelu
			dolna wartość	górną wartość	
PFS, I linia, terapia doustna	<b>0,71</b>	0,20	0,67	0,75	PFS, Clb
PFS, I linia, terapia dożylna	<b>0,67</b>	0,22	0,63	0,71	PFS, G-Clb i R-Clb
PFS, I linia, intensywne leczenie szpitalne	<b>0,55</b>	0,26	0,50	0,61	PFS, G-Clb
PFS, po leczeniu I linii	<b>0,82</b>	0,17	0,78	0,85	PFS, po zakończeniu leczenia, wszystkie interwencje
Progresja po leczeniu I linii	0,66	0,22	0,62	0,71	
PFS, II linia	0,55	0,25	0,50	0,60	Progresja po leczeniu I linii, wszystkie interwencje
PFS, po leczeniu II linii	0,71	0,23	0,66	0,75	
Dalsza progresja	0,59	0,23	0,55	0,64	
Leczenie po nawrocie	0,42	0,25	0,37	0,47	
Progresja (średnia)	0,60	-	0,54*	0,63*	

\*średnia z wartości dla poszczególnych podstanów.

W przypadku stanu progresja obliczono wartość średnią (0,60) dla wszystkich stanów odnoszących się do progresji, uwzględnionych w badaniu użyteczności autorów modelu centralnego.

Z kolei, uwagi krytyczne ERG wskazywały na konieczność obniżenia użyteczności w stanie PFS z 0,82 do 0,67 (jak dla stanu leczenie dożylna 1 linii) po zakończeniu leczenia oraz wprowadzenie korekty polegającej na porównywaniu indeksu użyteczności z badania brytyjskiego z indeksami dla populacji ogólnej (użyteczność w populacji chorych z CLL nie może być wyższa, niż w populacji ogólnej).

Ostatecznie, w podstawowym wariancie analizy przyjęto następujące wartości użyteczności:

- PFS, 1 linia leczenia (Clb) – 0,71;

- PFS, 1 linia leczenia, pierwszy cykl (G-Clb) – 0,55;
- PFS, 1 linia leczenia, cykle 2-6 (G-Clb) – 0,67;
- PFS, 1 linia leczenia (R-Clb) – 0,67;
- PFS, po zakończeniu leczenia 1 linii (wszystkie terapie) – 0,82, z korektą na użyteczność w polskiej populacji ogólnej;
- Progresa (wszystkie terapie) – 0,60.

Skorygowane o wiek i płeć użyteczności mierzone kwestionariuszem EQ-5D w reprezentatywnej próbie polskiej populacji ogólnej zaprezentowano w badaniu *Golicki 2010*. Wartości EQ-5D Index wyniosły odpowiednio: 0,941 (18-24 lata), 0,939 (25-34 lata), 0,929 (35-44 lata), 0,900 (45-54 lata), 0,894 (55-64 lata) i 0,798 ( $\geq 65$  lat) i zostały wprowadzone do modelu.

Mając na uwadze niepewności związane z oszacowaniami użyteczności, w ramach analizy wrażliwości rozważono następujące warianty:

- warianty skrajne: minimalny i maksymalny, przyjmując odpowiednio dolne i górne granice 95% CI dla wartości średnich z badania Roche (patrz: Tabela 28);
- wariant z uwzględnieniem obniżonej użyteczności (0,55) w ramieniu G-Clb w całym okresie leczenia 1 linii;
- wariant z uwzględnieniem takiej samej użyteczności (0,67) w ramieniu G-Clb w całym okresie leczenia 1 linii jak w ramieniu z R-Clb;
- wariant oparty na wartościach z badania *Adena 2014*, przy czym redukcję związaną z okresem leczenia przyjęto dla wszystkich porównywanych terapii na tym samym poziomie (-0,07).

Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej i wariantach deterministycznej analizy wrażliwości, zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 29. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia, rozważanych w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.*

Wariant analizy	PFS, w okresie leczenia I linii	PFS, po zakończeniu leczenia I linii	Progresa choroby	zgon
Podstawowy	G-Clb: 0,55, 0,67 R-Clb: 0,67 Clb: 0,71	0,82 + korekta	0,6	0
Wrażliwości, minimalny	G-Clb: 0,5, 0,67 R-Clb: 0,63	0,78 + korekta	0,54	0



Wariant analizy	PFS, w okresie leczenia I linii	PFS, po zakończeniu leczenia I linii	Progresja choroby	zgon
	Clb: 0,67			
Wrażliwości, maksymalny	G-Clb: 0,61, 0,67 R-Clb: 0,71 Clb: 0,75	0,85 + korekta	0,63	0
Wrażliwości, obniżona wartość dla G-Clb	G-Clb: 0,55 R-Clb: 0,67 Clb: 0,71	0,82 + korekta	0,6	0
Wrażliwości, wartość G-Clb jak dla R-Clb	G-Clb: 0,67 R-Clb: 0,67 Clb: 0,71	0,82 + korekta	0,6	0
Wrażliwości, wg badania <i>Adena 2014</i>	G-Clb: 0,805-0,07 R-Clb: 0,805-0,07 Clb: 0,805-0,07	0,805 + korekta	0,618	0

W każdym wariantcie analizy, użyteczności stanów zdrowotnych: PFS po zakończeniu leczenia 1 linii i progresja, przyjęto jako wspólne dla porównywanych ramion leczenia.

### 1.3.10 Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednie koszty, medyczne związane z leczeniem chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Oprócz podstawowych, ocenianych schematów leczenia stosowanych w I linii (G-Clb, R-Clb, Clb), w modelu przyjęto także koszty leczenia II linii, którego rodzaj oraz częstość stosowania określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych. Wyróżnione w modelu kategorie kosztów scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 30. Kategorie kosztów leczenia CLL uwzględnione w analizie.

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Obinutuzumab	[redacted]
Podanie leku w programie	[redacted]
Diagnostyka/monitorowanie w programie	[redacted]
Leczenie AEs ≥ 3 stopnia	[redacted]
Leczenie I linii (leki, podanie leków, ocena skuteczności leczenia)	[redacted]
Monitorowanie po zakończeniu I linii, PFS	[redacted]
Leczenie II linii (leki, podanie leków, ocena skuteczności leczenia)	[redacted]
Opieka paliatywna (BSC)	[redacted]

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz opublikowanych Obwieszczeń Ministerstwa Zdrowia.

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2014, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł. Wycenę punktu rozliczeniowego w pozostałych zakresach świadczeń obliczono w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków ze wszystkich województw.

W przypadku kosztów podania leków w programie lekowym lub w ramach chemioterapii, przyjęto, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobdzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za 1. osobodzień.

Koszty chemioterapii obliczano w oparciu o wysokość urzędowych cen zbytu refundowanych preparatów, umieszczonych w obowiązującym od dnia 1 stycznia 2015 r. „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” w katalogu A1 oraz C (MZ 19/12/2014). Zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy (2016-1017), wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (Ustawa 2011).

Koszty świadczeń realizowanych w związku z prowadzonym leczeniem oszacowano z uwzględnieniem przede wszystkim następujących dokumentów:

- Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe),
- Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

[Redacted text block]

➤ [Redacted text block]

➤ [Redacted text block]

➤ [Redacted text block]

➤ [Redacted text block]

▶ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

▶ [Redacted text]

▶ [Redacted text]

▶ [Redacted text]

▶ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rzeczywiste zużycie leków oraz odsetki chorych kontynuujących kolejne cykle leczenia zostały zaczerpnięte z modelu centralnego, w którym zawarte są niepublikowane dane z badania *Goede 2014*. Całkowita maksymalna długość leczenia I linii uwzględniona w analizie wynosi sześć 28-dniowych cykli leczenia.

#### **1.3.10.1 Masa ciała i powierzchnia ciała chorego z CLL**

Ze względu na sposób dawkowania leków stosowanych w leczeniu chorych z CLL istotnym parametrem mającym wpływ na zużycie jest średnia masa ciała oraz powierzchnia ciała chorych z CLL. Oszacowania tych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3.8.

#### **1.3.10.2 Wycena jednostkowa leków stosowanych w pierwszej linii leczenia**

##### **1.3.10.2.1 Obinutuzumab**

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu GAZYVARO® we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w analizie założono realizację leczenia obinutuzumabem w ramach programu

lekowego „Obinutuzumab w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono preparaty obinutuzumabu, które będą dostępne w ramach programu lekowego.

Tabela 31. Preparaty obinutuzumabu dostępne w ramach programu lekowego.

Nazwa	Dawka	Opakowanie	Postać farmaceutyczna	Droga podania
GAZYVARO®	25 mg/ml	40 ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	dożylnie

Otrzymana od podmiotu odpowiedzialnego cena netto za opakowanie jednostkowe produktu GAZYVARO® w dostępnych postaciach wynosi:

- [REDAKTOWANE] (GAZYVARO® 25 mg/ml, 1 fiolka 40 ml, zawierająca 1000 mg obinutuzumabu).

Po uwzględnieniu 8% stawki VAT oraz założeniu wysokości limitu finansowania leku GAZYVARO® na poziomie ceny hurtowej brutto, koszt refundacji obinutuzumabu ze strony płatnika publicznego wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE] przy marży hurtowej obowiązującej w horyzoncie analizy (5%).

Szczegółowe zestawienie poszczególnych cen przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Kwota refundacji produktu GAZYVARO® w przypadku umieszczenia w katalogu leków stosowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Zawartość	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa [zł/mg]	Podstawa limitu	Limit [zł]
GAZYVARO	1000 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszt jednostkowy miligrama substancji czynnej z perspektywy płatnika publicznego wynosi ok. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### 1.3.10.2.2 Pozostałe leki

Substancje czynne stosowane w schematach chemioterapii CLL są finansowane ze środków budżetowych w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii. Koszty obliczano w oparciu o wysokość limitu finansowania refundowanych preparatów, umieszczonych w „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” w katalogu C oraz A1 oraz komunikaty NFZ dotyczące kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (MZ 19/12/2014, NFZ 19/12/2014). W analizie koszty jednostkowe leków w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka przyjęto w oparciu o rzeczywiste dane z komunikatów NFZ, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka – zgodnie z wyceną z obwieszczenia MZ (MZ 19/12/2014). Wariant, w którym ceny jednostkowe leków oszacowano na podstawie oficjalnych cen opublikowanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w dniu 19 grudnia 2014 roku jest w raporcie rozumiany jako wariant bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka. W wariantcie tym, w pierwszej kolejności oszacowano koszty jednostkowe (za miligram lub tabletkę) z podstawy limitu każdego preparatu zawierającego określoną substancję czynną. Następnie obliczoną średnią ważoną z tych kosztów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do września 2014 r. (NFZ 19/12/2014).

Koszty jednostkowe leków w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku (NFZ 19/12/2014). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych opakowań leku. Założono, że tak oszacowane koszty jednostkowe odpowiadają cenie leków z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka. W przypadku rytuksymabu uwzględniono rzeczywistą cenę jednostkową pochodzącą z decyzji refundacyjnej, podaną

przez Wnioskodawcę. Ceny jednostkowe refundowanych preparatów oraz szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w załącznikach (Rozdział 3.4, Rozdział 3.5).

Zestawienie obliczonych średnich kosztów miligrama uwzględnionych substancji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Średni koszt jednostki substancji czynnych stosowanych w chemioterapii I linii CLL.

Substancja czynna	Koszt jednostkowy	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
chlorambucyl	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.
rytuksymab	12,836 zł/mg	██████████
bendamustyna	8,165 zł/mg	12,708 zł/mg → 8,165 zł/mg**
cyklofosfamid	0,060 zł/mg	0,064 zł/mg
prednizon	0,059 zł/mg**	0,031 zł/mg
fludarabina	6,359 zł/mg	5,067 zł/mg

\* aktualny koszt rytuksymabu wg decyzji refundacyjnej MZ (dane dostarczone przez Wnioskodawcę);

\*\* ponieważ dotychczasowa wycena nie uwzględnia mającego obowiązywać od 1 stycznia obniżenia limitu refundacyjnego, wywołanego wprowadzeniem 2 preparatów generycznych, przyjęto, że wycena rzeczywista nie może być wyższa niż wycena oficjalna i w zakładanym horyzoncie czasowym zrównano go do poziomu kosztu wynikającego z Obwieszczenia MZ (MZ 19/12/2014);

\*\*\* średni koszt ważony z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta wynosi 0,09 zł. Ze względu na niewielką różnicę kosztu leku z PPP oraz PPP+P, w analizie założono, że koszt prednizonu z PPP = PPP+P, czyli 0,06 zł/mg. Pomimo występowania leku w postaci tabletek w analizie uwzględniono koszty jednostkowe za mg substancji czynnej, ponieważ poszczególne opakowania Encorton zawierają tabletki o różnej zawartości prednizonu (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg).

W wynikach analizy uwzględniono koszty jednostkowe leków wynikające z raportu wydatków refundacyjnych NFZ (NFZ 19/12/2014).

### 1.3.10.3 Koszt terapii: obinutuzumab + chlorambucyl (G-Clb)

Obliczenie kosztów terapii opartej na obinutuzumabie w skojarzeniu z chlorambucylem (G-Clb) wykonano w oparciu o badanie III fazy z randomizacją, w którym populację docelową stanowili dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współwystępujących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (Goede 2014). Jest to populacja zgodna z zapisem proponowanego programu lekowego (Rozdział 3.1) oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego GAZYVARO® (ChPL GAZYVARO® 2014).

W celu oszacowania kosztów leków w schemacie G-Clb w pierwszej kolejności należało ustalić zużycie leków w czasie terapii (6 cykli po 28 dni). W analizie podstawowej przedstawiono koszty leków skorygowane o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dane z badania Goede 2014 zawarte w modelu centralnym. Próba Goede 2014 miała na celu porównanie skuteczno-

ści obinutuzumabu podawanego z chlorambucylem z dwoma terapiami kontrolnymi: chlorambucylem stosowanym w monoterapii (Clb) i rytuksymabem podawanym w skojarzeniu z chlorambucylem (R-Clb). Analiza została wykonana z uwzględnieniem dwóch etapów badania *Goede 2014* i w dwóch różnych liczebnie kohortach. W pierwszym etapie analizy porównywano terapie skojarzone z monoterapią chlorambucylem, G-Clb vs Clb i R-Clb vs Clb, a w drugim – terapie skojarzone, G-Clb vs R-Clb. W wariancie podstawowym przyjęto zużycie leków odpowiednie dla 1. etapu z badania *Goede 2014* (założenie konserwatywne). W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie obinutuzumabu oraz chlorambucylu z 1. etapu z badania *Goede 2014* zaczerpnięte z modelu globalnego centralnego dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny, który został bliżej opisany w analizie ekonomicznej.

*Tabela 34. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb na podstawie danych z 1. etapu badania Goede 2014.*

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – 1. etap <i>Goede 2014</i>
Obinutuzumab	1	3 (w 1-2., 8. i 15. dniu)	██████████
	2	1 (w 1. dniu)	██████████
	3	1 (w 1. dniu)	██████████
	4	1 (w 1. dniu)	██████████
	5	1 (w 1. dniu)	██████████
	6	1 (w 1. dniu)	██████████
	<b>łącznie</b>		██████████
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	<b>łącznie</b>		██████████

Cena jednostkowa substancji czynnej chlorambucyl (10,142 zł/tabł. bez uwzględnienia RSS oraz 9,922 zł/mg z uwzględnieniem danych NFZ) została oszacowana na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 33). Natomiast koszt jednostkowy obi-



nutuzumabu równy ██████ w wariaciec nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka, oraz ██████ zł w wariaciec uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowano na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Rozdział 1.3.10.2.1). Odsetek chorych kontynuujących terapię zaczerpnięto z globalnego modelu centralnego, w którym przedstawiono niepublikowane dane z badania *Goede 2014* (Rozdział 1.3.9.2). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, zużycia leków w czasie leczenia oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na obinutuzumabie i chlorambucylu. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę 6 cykli leczenia G-Clb.

Tabela 35. Koszt terapii G-Clb, na podstawie zużycia z 1. etapu *Goede 2014*.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Obinutuzumab</b>						
Cykl 1, dzień 1 i 2, 8, 15	████	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 2, dzień 1	████	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 3, dzień 1	████	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 4, dzień 1	████	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 5, dzień 1	████	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 6, dzień 1	████	██████	██████	██████	██████	██████
██████					██████	██████
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 1, dzień 15	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 2, dzień 1	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 2, dzień 15	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 3, dzień 1	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 3, dzień 15	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 4, dzień 1	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 4, dzień 15	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 5, dzień 1	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 5, dzień 15	████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 6, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

W wariantcie podstawowym, gdzie zużycie leków zostało zaczerpnięte z niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* z 1. etapu przedstawionych w modelu centralnego, w wersjach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na obinutuzumabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████ i ██████████.

Oprócz powyższych, w analizie przedstawiono koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu oraz dawkowanie planowe, w przypadku terapii G-Clb zgodne z *ChPL GAZYVARO® 2014* (analiza wrażliwości).

W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie obinutuzumabu oraz chlorambucylu z 2. etapu w badaniu *Goede 2014* zaczerpnięte z modelu globalnego centralnego dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 36. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb na podstawie modelu centralnego z 2. etapu badania *Goede 2014*.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie Etap 2
Obinutuzumab	1	3 (w 1-2., 8. i 15 dniu)	████████
	2	1 (w 1. dniu)	████████
	3	1 (w 1. dniu)	████████
	4	1 (w 1. dniu)	████████
	5	1 (w 1. dniu)	████████
	6	1 (w 1. dniu)	████████
	<b>łącznie</b>		
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie Etap 2
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	<b>łącznie</b>		████████

Całkowity koszt leków w czasie 6 cykli leczenia obliczono analogicznie jak w przypadku zużycia leków z 1. etapu *Goede 2014*. W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii G-Clb oszacowane na podstawie zużycia z modelu centralnego odpowiedniego dla 2. etapu *Goede 2014*.

Tabela 37. Koszt terapii G-Clb – zużycie na podstawie 2. etapu *Goede 2014*.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Obinutuzumab</b>						
Cykl 1, dzień 1 i 2, 8, 15	████	████████	████████	████████	████████	████████
Cykl 2, dzień 1	████	████	████████	████████	████████	████████
Cykl 3, dzień 1	████	████	████████	████████	████████	████████
Cykl 4, dzień 1	████	████	████████	████████	████████	████████
Cykl 5, dzień 1	████	████	████████	████████	████████	████████
Cykl 6, dzień 1	████	████	████████	████████	████████	████████
<b>łącznie</b>		-	-	-	████████	████████
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 1, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 6, dzień 1	██████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
Cykl 6, dzień 15	██████	██████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	██████	██████
<b>łącznie</b>		-	-	-	██████	██████

Uwzględniając zużycie leków z badania *Goede 2014* z 2. etapu zaczerpnięte z modelu centralnego w wersjach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na obinutuzumabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████

W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant, w którym założono planowe zużycie leków w schemacie G-Clb na podstawie dawkowania z *ChPL GAZYVARO® 2014*.

Tabela 38. Schemat dawkowania G-Clb na podstawie *ChPL GAZYVARO® 2014*.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Obinutuzumab	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1.	1-2.	1 000 mg
				8.	1 000 mg
			2-6.	15.	1 000 mg
				1.	1 000 mg
Chlorambucyl	<i>p.o.</i>	6 cykli po 28 dni	1-6.	1.	0,5 mg/kg m.c.
				15.	0,5 mg/kg m.c.

Średnią masę ciała chorego z CLL równą ██████████ przyjętą w niniejszej analizie zaczerpnięto z *NICE 2014*, gdzie przytoczono niepublikowane dane dotyczące charakterystyki chorych z badania klinicznego *Goede 2014*. Charakterystyka populacji chorych z *Goede 2014* jest zgodna z charakterystyką populacji docelowej w niniejszej analizie. Znając średnią masę ciała chorego z CLL możliwe było oszacowanie planowanego zużycia chlorambucylu w czasie cyklu chemioterapii. Zużycie chlorambucylu w pojedynczym podaniu jest iloczynem średniej masy ciała chorego z CLL i jednokrotnej dawki leku ██████████ Chlorambucyl jest dostępny w postaci tabletek, z których każda zawiera po 2 mg substancji czynnej założono, że chory będzie otrzymywał wyłącznie całe tabletki. W poniższej tabeli przedstawiono planowe zużycie obinutuzumabu oraz chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia.

Tabela 39. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb na podstawie ChPL GAZYVARO® 2014.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
Obinutuzumab	1	3 (w 1-2., 8. i 15 dniu)	████████
	2	1 (w 1. dniu)	████████
	3	1 (w 1. dniu)	████████
	4	1 (w 1. dniu)	████████
	5	1 (w 1. dniu)	████████
	6	1 (w 1. dniu)	████████
	<b>łącznie</b>		
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	<b>łącznie</b>		

W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii G-Clb oszacowane przy planowym zużyciu leków na podstawie schematu dawkowania z ChPL GAZYVARO® 2014.

Tabela 40. Koszt terapii G-Clb – zużycie planowe na podstawie ChPL GAZYVARO® 2014.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Obinutuzumab</b>						
Cykl 1, dzień 1 i 2	██████	████████	████████	████████	████████	████████
Cykl 1, dzień 8	██████	████████	████████	████████	████████	████████
Cykl 1, dzień 15	██████	████████	████████	████████	████████	████████
Cykl 2, dzień 1	██████	████████	████████	████████	████████	████████
Cykl 3, dzień 1	██████	████████	████████	████████	████████	████████
Cykl 4, dzień 1	██████	████████	████████	████████	████████	████████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 5, dzień 1						
Cykl 6, dzień 1						
<b>łącznie</b>						
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 1, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 5, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 5, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 6, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 6, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
<b>łącznie</b>						

Łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na obinutuzumabie i chlorambucylu wynosi [redacted], natomiast bez uwzględnienia RSS jest równy [redacted] przy uwzględnieniu dawkowania planowego.

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Tabela 41. Koszt podania leków G-Clb (NFZ 74/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52 zł	■	■
5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	■	■
Całkowity koszt podania G-Clb				■

\*przyjęto, że 2 dni hospitalizacji związanej z podaniem leku rozliczane są łącznie jako 1 osobodzień.

Zakładając realizację leczenia obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w trakcie aktywnego leczenia będą finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok). ■

Tabela 42. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 74/2014).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [pkt]	Koszt punktu rozliczeniowego	Roczny koszt ryczałtu diagnostycznego
■	■	■	■	■

Ryczałt diagnostyczny rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie. ■

Tabela 43. Koszty ryczałtu diagnostycznego w czasie trwania terapii G-Clb.

Długość terapii	Roczny koszt ryczałtu diagnostycznego	Całkowity koszt ryczałtu diagnostycznego
■	■	■





#### 1.3.10.4 Koszt terapii: rytuksymab + chlorambucyl (R-Clb)

Oszacowanie kosztów schematu R-Clb wykonano analogicznie, jak w przypadku schematu G-Clb (na podstawie badania *Goede 2014*). W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie rytuksymabu oraz chlorambucylu z 1. etapu tego z badania, zaczerpnięte z modelu globalnego centralnego dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 45. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb na podstawie modelu centralnego z 1. etapu badania *Goede 2014*.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – Etap 1 (Stage 1)
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	████████
	2	1 (w 1. dniu)	████████
	3	1 (w 1. dniu)	████████
	4	1 (w 1. dniu)	████████
	5	1 (w 1. dniu)	████████
	6	1 (w 1. dniu)	████████
	łącznie		
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	łącznie		

Ceny jednostkowe substancji czynnych chlorambucyl (10,142 zł/tab. bez uwzględnienia RSS oraz 9,922 zł/mg z uwzględnieniem RSS) oraz rytuksymab (12,836 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ z uwzględnieniem RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 33). Sposób oszacowania cen jednostkowych chlorambucylu i rytuksymabu w wariacie z RSS oraz bez RSS został opisany w rozdziale 1.3.10.2.2. Odsetki chorych kontynuujących terapię uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 1.3.9.2. Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednost-

kowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na rytuksymabie i chlorambucylu. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę 6 cykli leczenia R-Clb.

Tabela 46. Koszt terapii R-Clb, na podstawie zużycia z modelu centralnego z 1. etapu z badania Goede 2014.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	■	■	12,836 zł/mg	■	■	■
Cykl 2, dzień 1	■	■	12,836 zł/mg	■	■	■
Cykl 3, dzień 1	■	■	12,836 zł/mg	■	■	■
Cykl 4, dzień 1	■	■	12,836 zł/mg	■	■	■
Cykl 5, dzień 1	■	■	12,836 zł/mg	■	■	■
Cykl 6, dzień 1	■	■	12,836 zł/mg	■	■	■
<b>łącznie</b>		■	■	■	■	■
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 1, dzień 15	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 2, dzień 1	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 2, dzień 15	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 3, dzień 1	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 3, dzień 15	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 4, dzień 1	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 4, dzień 15	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 5, dzień 1	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 5, dzień 15	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 6, dzień 1	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
Cykl 6, dzień 15	■	■	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	■	■
<b>łącznie</b>		-	-	-	■	■

Uwzględniając zużycie leków z 1. etapu badania *Goede 2014* w wersjach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie rytuksymabu oraz chlorambucylu z 2. etapu z badania *Goede 2014*.

*Tabela 47. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb na podstawie modelu centralnego z 2. etapu badania Goede 2014.*

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – Etap 2 (Stage 2)
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	2	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	3	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	4	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	5	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	6	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
			<b>łącznie</b>
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
			<b>łącznie</b>

W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii R-Clb oszacowane na podstawie zużycia z modelu centralnego odpowiedniego dla 2. etapu *Goede 2014*.

*Tabela 48. Koszt terapii R-Clb – zużycie na podstawie 2. etapu Goede 2014.*

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	[REDACTED]	[REDACTED]	12,836 zł/mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 2, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
<b>łącznie</b>		████	-	█	████	████
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 1, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
<b>łącznie</b>		-	-	-	████	████

Uwzględniając zużycie leków z badania 2. etapu *Goede 2014*, w wersjach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████

W analizie wrażliwości uwzględniono także planowe zużycie leków w schemacie R-Clb na podstawie schematu dawkowania z *Goede 2014*.

Tabela 49. Schemat dawkowania R-Clb na podstawie *Goede 2014*.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
-------------------	---------------	---------------	------	----------------	-------

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Rytuksymab	i.v.	6 cykli po 28 dni	1.	1	375 mg/m <sup>2</sup>
			2-6.	1.	500 mg/m <sup>2</sup>
Chlorambucyl	p.o.	6 cykli po 28 dni	1-6.	1.	0,5 mg/kg m.c.
				15.	0,5 mg/kg m.c.

Założono, że średnia powierzchnia ciała chorego z CLL wynosi [REDACTED] (Rozdział 1.3.8). Iloczyn średniej powierzchni ciała chorego z CLL oraz planowej dawki leku stanowi zużycie rytuksymabu w czasie pojedynczego podania, przykładowo w 1. cyklu leczenia wynosi [REDACTED]

Na podstawie badania *Goede 2014* w analizie przyjęto, że średnia masa ciała chorego z CLL wynosi [REDACTED]. By oszacować całkowite planowe zużycie chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia należało w pierwszej kolejności obliczyć jednorazową ilość leku jaką przyjmuje chory, będącą iloczynem średniej masy ciała chorego z CLL oraz dawki leku w czasie podania. Następnie znając liczbę podań w czasie cyklu oraz liczbę wszystkich cykli oszacowano całkowite zużycie leku. Sposób dawkowania chlorambucylu w schemacie G-Clb oraz R-Clb jest taki sam, a co za tym idzie planowe zużycie leku również jest identyczne. W poniższej tabeli przedstawiono planowe zużycie rytuksymabu i chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia.

Tabela 50. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	2	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	3	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	4	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	5	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	6	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
			<b>łącznie</b>
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	
	<b>łącznie</b>		

W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii R-Clb oszacowane na podstawie planowego zużycia leków w oparciu o schemat dawkowania z *Goede 2014*.

Tabela 51. Koszt terapii R-Clb – zużycie planowe na podstawie *Goede 2014*.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 2, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 3, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 4, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 5, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 6, dzień 1			12,836 zł/mg			
<b>łącznie</b>						
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 1, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 5, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 5, dzień 15	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 6, dzień 1	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 6, dzień 15	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
<b>łącznie</b>		-	-	-	█	█

Uwzględniając RSS łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i chlorambucylu wynosi █, natomiast bez uwzględnienia RSS jest równy █.

█  
█  
█  
█

Tabela 52. Koszt podania leków R-Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52 zł	█	█

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia R-Clb wynoszą █

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. Ocenę skuteczności należy wykonać nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. █

Tabela 53. Koszt oceny skuteczności terapii R-Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt oceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	█	█

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na rytuksymabie w skojarzeniu z chlorambucylem wynosi █

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii R-Clb z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 54. Koszty składowe terapii R-Clb (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Zużycie na podstawie 1. etapu Goede 2014 – analiza podstawowa</b>		
Rytuksymab	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████
<b>Zużycie na podstawie 2. etapu Goede 2014 Stage 2 – analiza podstawowa</b>		
Rytuksymab	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████
<b>Zużycie na podstawie dawkowania planowego z Goede 2014 – analiza wrażliwości</b>		
Rytuksymab	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████

Całkowite koszty terapii R-Clb we wszystkich wariantach dawkowania z uwzględnieniem RSS wynoszą prawie ██████████ natomiast przy uwzględnieniu rzeczywistych kosztów leków, kształtują się na poziomie ██████████ na jednego chorego.

### 1.3.10.5 Koszt monoterapii chlorambucylem

W analizie podstawowej zużycie chlorambucylu w ciągu sześciu 28-dniowych cykli leczenia zostało zaczerpnięte z globalnego modelu centralnego (ramię Clb). W 1. etapie badania *Goede 2014* porównywano terapie skojarzone (G-Clb oraz R-Clb) z monoterapią chlorambucylem (Clb).

W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie chlorambucylu z 1. etapu z badania *Goede 2014*.



Tabela 55. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb na podstawie modelu centralnego z 1. etapu badania Goede 2014.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – Etap 1 (Stage 1)
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	<b>łącznie</b>		████████████████████

Cena jednostkowa substancji czynnej chlorambucyl (10,142 zł/tab. bez uwzględnienie RSS oraz 9,922 zł/mg z uwzględnieniem RSS) została oszacowana na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 19/12/2014) oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 33). Odsetek chorych kontynuujących terapię został zaczerpnięty z globalnego modelu centralnego, w którym przedstawiono dane z badania *Goede 2014* (Rozdział 1.3.9.2). Dokładną charakterystykę modelu centralnego przedstawiono w analizie ekonomicznej. Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt monoterapii chlorambucylem. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę 6 cykli leczenia Clb.

Tabela 56. Koszt terapii Clb w 1. etapie badania Goede 2014.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████
Cykl 1, dzień 15	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████
Cykl 2, dzień 15	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████
Cykl 3, dzień 15	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████
Cykl 4, dzień 15	████	████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	████	████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 5, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
<b>łącznie</b>		-	-	-	████	████

Biorąc pod uwagę zużycie leków z badania *Goede 2014*, z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS łączny koszt chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████

Natomiast w analizie wrażliwości rozpatrywano także planowe zużycie chlorambucylu na podstawie schematu dawkowania z *Goede 2014*.

Tabela 57. Schemat dawkowania Clb na podstawie *Goede 2014*.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Chlorambucyl	p.o.	6 cykli po 28 dni	1-6.	1.	0,5 mg/kg m.c.
				15.	0,5 mg/kg m.c.

Planowe zużycie chlorambucylu w czasie pojedynczego podania jest iloczynem masy ciała chorego z CLL (██████) oraz jednorazowej dawki leku (0,5 mg/kg m.c.; *ChPL Leukeran 2013*). W czasie 6 cykli leczenia chory otrzymuje 12 pojedynczych dawek leku (2 podania × 6 cykli). W poniższej tabeli przedstawiono planowe zużycie chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia.

Tabela 58. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	
	<b>łącznie</b>		

Znając rzeczywiste (Tabela 56) oraz planowe (Tabela 58) zużycie chlorambucylu możliwe było oszacowanie względnej intensywności dawki będącej iloczynem rzeczywistego oraz planowego zużycia leku. Względna intensywność dawki chlorambucylu stosowanego w monoterapii oszacowana na podstawie danych z badania *Goede 2014* wynosi [ ] (= [ ]).

Analogicznie jak w przypadku zużycia chlorambucylu w analizie podstawowej oszacowano całkowity koszt leków w czasie 6 cykli leczenia w wariacie analize wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii Clb ustalone w oparciu o planowe zużycie leków wg schematu dawkowania z *Goede 2014*.

Tabela 59. Koszt terapii Clb – zużycie planowe na podstawie schematu dawkowania z *Goede 2014*.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 1, dzień 15	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 2, dzień 1	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 2, dzień 15	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 3, dzień 1	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 3, dzień 15	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 4, dzień 1	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 4, dzień 15	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 5, dzień 1	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 5, dzień 15	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 6, dzień 1	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
Cykl 6, dzień 15	[ ]	[ ]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[ ]	[ ]
		<b>łącznie</b>			[ ]	[ ]

Przy uwzględnieniu RSS łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na chlorambucylu wynosi [REDACTED], natomiast bez uwzględnienia RSS jest równy [REDACTED].

Ponieważ chlorambucyl występuje w postaci tabletek, założono, że nie będzie wymagana hospitalizacja chorego przyjmującego lek. W przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek realizowane jest zazwyczaj świadczenie w trybie ambulatoryjnym. [REDACTED]

Tabela 60. Koszt podania Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000172 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	3	52 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty związane z podaniem leku w ciągu sześciu 28-dniowych cykli leczenia Clb wynoszą [REDACTED]

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. Ocenę skuteczności należy wykonać nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. [REDACTED]

Tabela 61. Koszt oceny skuteczności terapii Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt oceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na chlorambucylu wynosi [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli monoterapii Clb z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 62. Koszty składowe monoterapii Clb (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Zużycie na podstawie 1. etapu Goede 2014 – analiza podstawowa*</b>		
Chlorambucyl	[REDACTED]	[REDACTED]

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
Podanie leków	██████████	██████████
Ocena skuteczności	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>
<b>Zużycie na podstawie dawkowania planowego z Goede 2014 – analiza wrażliwości</b>		
Chlorambucyl	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Ocena skuteczności	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>

\* ██████████

Całkowite koszty monoterapii Clb w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████ a w wariacie z RSS ██████████

### 1.3.10.6 Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ . Częstość występowania poszczególnych zdarzeń w ramionach G-Clb, R-Clb i Clb zaczerpnięto z badania Goede 2014. Uwzględniono istotne klinicznie działania niepożądane, które zostały równocześnie wskazane przez ekspertów klinicznych jako generujące obciążenie finansowe i świadczeniodawców i płatnika publicznego.

Tabela 63. Liczba i odsetek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi  $\geq 3$ . stopnia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014 i badanie ankietowe.

Działania niepożądane*	G-Clb vs R-Clb	G-Clb vs Clb
Reakcje związane z podaniem leków	5,33 (2,98; 9,62) NNH = 7 (5; 9)	-
Neutropenia	1,17 (0,93; 1,47) NS	2,25 (1,45; 3,58) NNH = 6 (4; 11)
Gorączka neutropeniczna	1,91 (0,62; 5,92) NS	0,39 (0,11; 1,31) NS
Niedokrwistość (anemia)	1,11 (0,53; 2,33) NS	1,06 (0,40; 2,87) NS
Trombocytopenia	3,34 (1,71; 6,57) NNH = 14 (9;28)	2,60 (1,07; 6,43) NNH = 15 (9; 151)
Leukopenia	4,78 (1,50; 15,32) NNH = 29 (16; 86)	13,02 (1,36; 128,24) NNH = 20 (11; 40)
Limfopenia	-	-

Działania niepożądane*	G-Clb vs R-Clb	G-Clb vs Clb
Zapalenie płuc	0,73 (0,37; 1,46) NS	0,96 (0,32; 2,97) NS
Infekcje	0,87 (0,58; 1,29) NS	0,81 (0,46; 1,45) NS
Wysypka grudkowo-plamista	-	-
Nudności	-	-

\* działania niepożądane wskazane przez ekspertów klinicznych

Dla działań niepożądanych występujących z istotnie statystycznie różną częstością podczas leczenia porównywanymi terapiami oszacowano udziały chorych leczonych ambulatoryjnie, szpitalnie oraz farmakologicznie (poza szpitalnie). Odsetki chorych leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie z powodu wystąpienia reakcji związanej z podaniem leków ustalono na podstawie danych z badania *Goede 2014* oraz badania ankietowego. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia reakcji związanej z podaniem leku na podstawie badania *Goede 2014*.

*Tabela 64. Metody leczenia działania niepożądanego: reakcja związana z podaniem leku (na podstawie Goede 2014).*

	Liczba chorych	
	G-Clb	R-Clb
Reakcje związane z wlewem 3-4. stopnia prowadzące do:	67	12
hospitalizacji	26	5
modyfikacji leczenia	121	67
przerwania leczenia	25	3

Reakcje związane z wlewem prowadzące do hospitalizacji wystąpiły u 38,8% (26/67) chorych, pozostali chorzy zostali poddani leczeniu ambulatoryjnemu 61,2%.

*Tabela 65. Metody leczenia reakcji związanej z podaniem leków (na Goede 2014).*

	Odsetek chorych leczonych		
	ambulatoryjnie	farmakologicznie (poza szpitalnie)	szpitalnie
Reakcje związane z podaniem leków	61,2%	42,8%*	38,8%

\* Odsetek chorych otrzymujących leczenie farmakologiczne równy 42,8%, stanowi iloraz ważonych udziałów chorych otrzymujących farmakoterapię i leczenia szpitalne wskazanych przez ekspertów klinicznych (67,2%/96,0%).

Ustalenie udziałów chorych poddanych leczeniu z powodu działań niepożądanych możliwe było również w oparciu o wyniki badania ankietowego. Odsetki chorych leczonych ambulatoryjnie farmakolo-

gicznie oraz szpitalnie z powodu poszczególnych działań niepożądanych wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym zostały zważone liczbą nowo zdiagnozowanych chorych na CLL leczonych w ostatnim roku w poszczególnych ośrodkach.

Tabela 66. Metody leczenia działań niepożądanych (na podstawie badania ankietowego).

	Odsetek chorych leczonych		
	ambulatoryjnie	farmakologicznie (poza szpitalnie)	szpitalnie
Reakcje związane z podaniem leków	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■
Leukopenia	■	■	■

W obliczeniu kosztów leczenia działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia) odsetki chorych leczonych ambulatoryjnie, farmakologicznie i szpitalnie oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego. Jedynie w przypadku reakcji związanej z podaniem leku udział chorych poddanych leczeniu ambulatoryjnemu i szpitalnemu przyjęto na podstawie badania *Goede 2014*. Jest to podejście konserwatywne, gdyż odsetki chorych leczonych szpitalnie i ambulatoryjnie oszacowane na podstawie badania *Goede 2014* są wyższe niż otrzymane w wyniku badania ankietowego.

Koszty jednostkowe leków i świadczeń zaczerpnięto z publicznie dostępnych danych Ministerstwa Zdrowia (*MZ 19/12/2014*). W przypadku leczenia poza szpitalnego farmakologicznego uwzględniono wyłącznie produkty medyczne wskazane przez ekspertów klinicznych, które znajdują się w „wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. W Rozdziale 3.6 znajdują się świadczenia, z których korzystano w czasie szacowania kosztu działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów reakcji związanej z podaniem leków.

Tabela 67. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: reakcje związane z podaniem leku.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172^	2	52,00 zł	156,00 zł	■	■
Farmakoterapia	nd.	nd.	nd.	nd.	■	■
Hospitalizacja	5.08.05.0000170*	12+1	52,00 zł	676,00 zł	■	■

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
<b>łącznie</b>					[REDACTED]

^ porada ambulatoryjna związana z chemioterapią

\* hospitalizacja hematologiczna u dorosłych z doliczeniem 1 pkt. za działanie niepożądane 3/4 stopnia (5.08.05.0000013).

łączny jednorazowy koszt leczenia reakcji związanej z podaniem leku wynosi [REDACTED]

Eksperti kliniczni wskazali, że podczas farmakoterapii neutropenii pacjenci przyjmują czynniki stymulujące granulopoezę. Wycena jednostkowa preparatów stosowanych w leczeniu neutropenii możliwa była na dwa sposoby. W pierwszym oszacowano koszty jednostkowe (miligram) z podstawy limitu wybranych preparatów zawierających określoną substancję czynną. Następnie obliczoną średnią ważoną z tych kosztów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do września 2014 r. (NFZ 19/12/2014).

Tabela 68. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie MZ 19/12/2014 – ceny oficjalne.

Preparat	Substancja	Dawka	Opakowanie	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Limit [zł]	Zrefundowana ilość [mg]	PPP [zł/mg]	PPP - cena ważona [zł/mg]
<b>Lonquex</b>	Lipegfilgrastimum	10,0 mln j.m./ml	0,6 ml	2 936,00	3 170,88	3 329,42	354,0	554,90	574,82
<b>Neulasta</b>	Pegfilgrastimum	10,0 mln j.m./ml	0,6 ml	3 043,50	3 286,98	3 451,33	17 334,5	575,22	

Drugi sposób polegał na oszacowaniu kosztów jednostkowych leków w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku. Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę jednostkową wybranych preparatów z grupy limitowej „1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę”.

Tabela 69. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie komunikatów NFZ (I-IX.2014 r) – ceny rzeczywiste.

Substancja	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Zawartość opakowania	Łączna ilość substancji	Koszt jednostkowy [zł]	Ważony koszt substancji [zł]
Lipegfilgrastimum	69	87 217,37	6,0 mg	414,0 mg	1 264,02	<b>3 091,86</b>



Substancja	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Zawartość opakowania	Łączna ilość substancji	Koszt jednostkowy [zł]	Ważony koszt substancji [zł]
Pegfilgrastimum	3 423	10 708 780,06	6,0 mg	20 536,5 mg	3 128,71	

W poniższej tabeli oszacowano koszty farmakoterapii leków stosowanych w przypadku wystąpienia neutropenii w przeliczeniu na cykl leczenia.

Tabela 70. Koszt farmakoterapii – neutropenia.

Wariant	Koszt jednostkowy [zł]	Zużycie na cykl	Koszt na cykl [zł]	Odsetek	Średni koszt/cykl [zł]
Ceny oficjalne (MZ)	3 448,92	1	3 448,92	■	■
Ceny rzeczywiste (NFZ)	3 091,86	1	3 091,86	■	■

W oszacowaniu kosztów neutropenii, oprócz farmakoterapii, uwzględniono koszty leczenia ambulatoryjnego oraz szpitalnego.

Tabela 71. Koszty leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego: neutropenia.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172^	3	52,00 zł	156,00 zł	■	■
Hospitalizacja	5.51.01.0016003*	49	52,00 zł	2 548,00 zł	■	■

\* choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia;

^ porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń).

Łączny koszt leczenia neutropenii jest sumą kosztu farmakoterapii, leczenia szpitalnego oraz leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 72. Łączne koszty leczenia neutropenii.

Średni koszt	
Ambulatorium	■
Hospitalizacja	■
Farmakoterapia (ceny oficjalne)	■
Farmakoterapia (ceny rzeczywiste)	■
<b>łącznie (cena oficjalna)</b>	■
<b>łącznie (cena rzeczywista)</b>	■

Łączny koszt leczenia neutropenii wynosi [redacted] (ceny oficjalne leków) lub [redacted] (ceny rzeczywiste leków).

Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych w przypadku trombocytopenii chorzy wymagają leczenia ambulatoryjnego, szpitalnego lub przetoczenia koncentratu płytek krwi (farmakoterapia).

Tabela 73. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: trombocytopenia.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172 <sup>^</sup>	3	52,00 zł	156,00 zł	[redacted]	[redacted]
Koncentrat płytek krwi	5.53.01.0000943 <sup>**</sup>	1,74	52,00 zł	90,48 zł	[redacted]	[redacted]
Hospitalizacja	5.51.01.0016006 <sup>*</sup>	11	52,00 zł	572,00 zł	[redacted]	[redacted]
<b>Łącznie</b>						[redacted]

<sup>^</sup> porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń);

<sup>\*\*</sup> Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej;

<sup>\*</sup> Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia.

Łączny jednorazowy koszt leczenia trombocytopenii wynosi [redacted]

W badaniu ankietowym nie zostały wskazane żadne preparaty znajdujące się na wykazie leków refundowanych, które eksperci kliniczni zalecaliby do terapii leukopenii. Zatem do składowych kosztów leczenia leukopenii uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem ambulatoryjnym oraz szpitalnym.

Tabela 74. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: leukopenia.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172 <sup>^</sup>	2	52,00 zł	156,00 zł	[redacted]	[redacted]
Hospitalizacja	5.51.01.0016003 <sup>*</sup>	49	52,00 zł	2 548,00 zł	[redacted]	[redacted]
<b>Łącznie</b>						[redacted]

<sup>^</sup> porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń);

<sup>\*</sup> choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia.

Łączny jednorazowy koszt leczenia leukopenii wynosi [redacted]

Następnym etapem oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z terapiami G-Clb, R-Clb, Clb było ustalenie ich częstości występowania (Goede 2014).

Tabela 75. Częstości działań niepożądanych na podstawie Goede 2014.

	G-Clb	R-Clb	Clb
Reakcje związane z podaniem leków	19,94%	3,74%	0,00%
Neutropenia	33,04%	28,35%	15,52%
Trombocytopenia	10,42%	3,12%	4,31%
Leukopenia	4,46%	0,93%	0,00%

Koszty leczenia poszczególnych działań niepożądanych (reakcja związana z podaniem leku, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia) w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego danym schematem terapii, obliczono jako iloczyn częstości występowania i kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 76. Średnie koszty leczenia reakcji związanej z podaniem leku, trombocytopenii oraz leukopenii.

	G-Clb	R-Clb	Clb
<b>Reakcje związane z podaniem leków</b>			
Częstość występowania	19,94%	3,74%	0,00%
Koszt jednostkowy	██████	██████	██████
Średni koszt na pacjenta	██████	██████	██████
<b>Neutropenia</b>			
Częstość występowania	33,04%	28,35%	15,52%
Koszt jednostkowy	██████████████	██████████████	██████████████
Średni koszt na pacjenta/cykl	██████████████	██████████████	██████████████
<b>Trombocytopenia</b>			
Częstość występowania	10,42%	3,12%	4,31%
Koszt jednostkowy	██████	██████	██████
Średni koszt na pacjenta	██████	██████	██████
<b>Leukopenia</b>			
Częstość występowania	4,46%	0,93%	0,00%
Koszt jednostkowy	██████	██████	██████

	G-Clb	R-Clb	Clb
Średni koszt na pacjenta	██████	██████	██████

Koszt leczenia neutropenii oszacowano w przeliczeniu na cykl terapii, w związku z czym należało uwzględnić odsetki chorych otrzymujących leczenie w kolejnych cyklach (patrz: Rozdział 1.3.9.2).

Tabela 77. Średnie koszty leczenia neutropenii.

Odsetki leczenia	otrzymujących	Koszt jednostkowy (wg NFZ)	Koszt jednostkowy (wg MZ)	Średni koszt (wg NFZ)	Średni koszt (wg MZ)
<b>Terapia: G-Clb</b>					
Cykl 1	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 2	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 3	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 4	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 5	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 6	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>łącznie</b>			██████	██████
<b>Terapia: R-Clb</b>					
Cykl 1	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 2	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 3	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 4	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 5	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 6	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>łącznie</b>			██████	██████
<b>Terapia: Clb</b>					
Cykl 1	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 2	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 3	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 4	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 5	██████	██████	██████	██████	██████

Odsetki leczenia	otrzymujących	Koszt jednostkowy (wg NFZ)	Koszt jednostkowy (wg MZ)	Średni koszt (wg NFZ)	Średni koszt (wg MZ)
Cykl 6	■	■	■	■	■
<b>łącznie</b>				<b>1 887,62 zł</b>	<b>2 081,50 zł</b>

Koszty leczenia działań niepożądanych towarzyszących poszczególnymi terapiom CLL przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 78. Koszty leczenia działań niepożądanych towarzyszących poszczególnymi terapiom I linii – analiza podstawowa.*

Schemat leczenia	Koszt leczenia działań niepożądanych	
	bez RSS	z RSS
G-Clb (obinutuzumab + chlorambucyl)	■	■
R-Clb (rytuksymab + chlorambucyl)	■	■
Clb (chlorambucyl)	■	■

Koszty leczenia działań niepożądanych doliczono do całkowitych kosztów poszczególnych terapii pacjentów z CLL.

### 1.3.10.7 Podsumowanie kosztów terapii 1 linii pacjenta z CLL

W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty terapii (z uwzględnieniem kosztów działań niepożądanych) 1 linii przewlekłej białaczki limfocytowej w wariacie podstawowym analizy.

*Tabela 79. Koszty terapii 1 linii pacjenta z CLL – wariant podstawowy.*

Schemat	Koszty [zł]	
	Bez RSS	z RSS
1. etap badania CLL11		
G-Clb (obinutuzumab + chlorambucyl)	■	■
R-Clb (rytuksymab + chlorambucyl)	■	■
Clb (chlorambucyl)	■	■
2. etap badania CLL11		
G-Clb (obinutuzumab + chlorambucyl)	■	■
R-Clb (rytuksymab + chlorambucyl)	■	■
Clb (chlorambucyl)	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty terapii 1 linii przewlekłej białaczki limfocytowej wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 80. Koszty terapii 1 linii pacjenta z CLL – analiza wrażliwości.

Schemat	Koszty [zł]	
	Bez RSS	z RSS
G-Clb (obinutuzumab + chlorambucyl)	████████	████████
R-Clb (rytuksymab + chlorambucyl)	████████	████████
Clb (chlorambucyl)	████████	████████

Różnice w kosztach terapii w zależności od dawkowania są stosunkowo niewielkie.

### 1.3.10.1 Koszty dalszego leczenia CLL

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty dalszego leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Udziały metod leczenia CLL stosowanych w leczeniu II linii chorych, którzy nie otrzymują fludarabiny w pełnej dawce w I linii leczenia zostały oszacowane na podstawie wyników badania ankietowego.

Tabela 81. Częstość stosowania schematów chemioterapii w II linii leczenia CLL.

Schemat	Badanie ankietowe	Badanie ankietowe*	Odsetki chorych		
			Po G-Clb	Po R-Clb	Po Clb
R-Clb (rytuksymab + chlorambucyl)	████	████	████	█	████
Clb (chlorambucyl)	████	████	████	████	█
RBenda (rytuksymab + bendamustyna)	████	████	████	████	████
Benda (bendamustyna)	████	████	████	████	████
RCP (rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon)	████	████	████	████	████
FCR-lite (rytuksymab + cyklofosfamid + fludarabina)	████	████	████	████	████
CP (cyklofosfamid + prednizon)	████	████	████	████	████
ClbP (chlorambucyl + prednizon)	████	████	████	████	████
BSC	████	████	████	████	████
Razem	████	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

\* udziały wybranych schematów (po odrzuceniu rzadko stosowanych) skorygowano proporcjonalnie w taki sposób, aby ich suma była równa 100%.

Schematy wskazane przez polskich ekspertów klinicznych stosowane w II linii leczenia CLL są takie same jak stosowane w I linii leczenia chorych z CLL, wobec tego przyjęto, że ich koszty będą takie same. Szczegółowy sposób oszacowania kosztów poszczególnych schematów leczenia CLL (Benda, RBenda, RCP, FCR-lite, CP, ClbP, a także BSC) przedstawiono w analizie wpływu na budżet (*Aestimo 2014d*). Średnie koszty leczenia II linii obliczono jako średnią ważoną kosztów poszczególnych terapii, gdzie wagę stanowi udział poszczególnych schematów leczenia wskazany przez ekspertów klinicznych. W oszacowaniu uwzględniono, że chorzy nie mogą otrzymywać w I i II linii leczenia tej samej terapii, przykładowo pacjent otrzymujący w I linii leczenia R-Clb, nie otrzyma tej terapii w II linii. W analizie, we wszystkich wariantach uwzględniono jedynie rzeczywiste zużycie leków (z 1. etapu badania *CLL11* w przypadku obinutuzumabu, rytuksymabu i chlorambucylu). W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt leczenia II linii w przeliczeniu na pacjenta, przy założeniu rzeczywistego zużycia leków.

Tabela 82. Koszty leczenia II linii CLL (zużycie rzeczywiste).

Schemat	Udział	Koszt schematu	
		Bez RSS	Z RSS
<b>po 1. linii leczenia G-Clb</b>			
R-Clb (rytuksymab + chlorambucyl)	████	████████	████████
Clb (chlorambucyl)	████	████████	████████
RBenda (rytuksymab + bendamustyna)	████	████████	████████
Benda (bendamustyna)	████	████████	████████
RCP (rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon)	████	████████	████████
FCR-lite (rytuksymab + cyklofosfamid + fludarabina)	████	████████	████████
CP (cyklofosfamid + prednizon)	████	████████	████████
ClbP (chlorambucyl + prednizon)	████	████████	████████
BSC	████	████████	████████
<b>Średni ważony koszt [zł/pacjent]</b>		████████	████████
<b>po 1. linii leczenia R-Clb</b>			
Clb (chlorambucyl)	████	████████	████████
RBenda (rytuksymab + bendamustyna)	████	████████	████████
Benda (bendamustyna)	████	████████	████████
RCP (rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon)	████	████████	████████

Schemat	Udział	Koszt schematu	
		Bez RSS	Z RSS
FCR-lite (rytuksymab + cyklofosfamid + fludarabina)	████	████████	████████
CP (cyklofosfamid + prednizon)	████	████████	████████
ClbP (chlorambucyl + prednizon)	████	████████	████████
BSC	████	████████	████████
<b>Średni ważony koszt [zł/pacjent]</b>		████████	████████
<b>po 1. linii leczenia Clb</b>			
R-Clb (rytuksymab + chlorambucyl)	████	████████	████████
RBenda (rytuksymab + bendamustyna)	████	████████	████████
Benda (bendamustyna)	████	████████	████████
RCP (rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon)	████	████████	████████
FCR-lite (rytuksymab + cyklofosfamid + fludarabina)	████	████████	████████
CP (cyklofosfamid + prednizon)	████	████████	████████
ClbP (chlorambucyl + prednizon)	████	████████	████████
BSC	████	████████	████████
<b>Średni ważony koszt [zł/pacjent]</b>		████████	████████

Koszty leczenia II linii w przeliczeniu na pacjenta po terapii G-Clb wynoszą ██████████ (z RSS) i ██████████ (bez RSS). Koszt kolejnej linii leczenia po R-Clb w wariantcie z uwzględnieniem RSS jest równy ██████████, a bez uwzględnienia RSS – ██████████. Natomiast średni ważony koszt leczenia po monoterapii chlorambucylem wynosi ██████████ z RSS oraz ██████████ zł bez RSS.

### 1.3.10.2 Koszty rutynowej opieki (BSC)

Z materiałów udostępnionych w Internecie przez konsultantów wojewódzkich i konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej ([medycynapaliatywna.org](http://medycynapaliatywna.org)) wynika, że średni pobyt w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dni, średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni, a na jednego pacjenta leczonego ambulatoryjnie przypada 3,5 wizyty w poradni w ciągu jednego roku. Dostępne są też fragmentaryczne dane na temat liczby leczonych w ramach dostępnych typów świadczeń z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej.



Tabela 83. Dane konsultantów krajowych na temat leczenia paliatywnego w Polsce.

Województwo	Rok	HD		HS/OMP		PMP [liczba leczonych]
		Liczba leczonych	Średnia dł. pobytu [dni]	Liczba leczonych	Średnia dł. pobytu [dni]	
Kujawsko-Pomorskie	2005	2 830	26,53	2 256	20,98	398
Lubelskie	2006	1 639	64,8	1 972	17	788
	2005	1 001	92	2 324	16,1	1 193
Małopolskie	2005	1 100	-	1 718	-	2 478
	2008	2 300	63	1 388	22,7	1 194
Warmińsko-mazurskie	2006	2 393	60	1 717	16	-
	2005	2 237	63	1 520	19,6	256
	2004	2 038	68,2	1 363	19,8	183
Lubuskie	2008	1 913	-	560	-	930

HD- hospicjum domowe, HS – hospicjum stacjonarne, OMP – oddział medycyny paliatywnej, PMP – poradnia medycyny paliatywnej

Powyższe liczby osób korzystających z różnych typów świadczeń nie są rozłączne, tzn. większość z nich objętych jest do zgonu (w ciągu roku) opieką ambulatoryjną (PMP), stacjonarną (HS, OMP), a także domową (HD). Dlatego, aby nie zaniżyć rzeczywistego średniego kosztu leczenia jednego pacjenta w opiece paliatywnej/hospicyjnej przyjęto, że każdy chory korzysta sekwencyjnie ze wszystkich typów świadczeń. Stąd średni koszt leczenia pacjenta z zaawansowaną, niepoddającą się aktywnemu leczeniu postacią choroby został obliczony jako suma przypadających na jednego pacjenta średnich kosztów wizyt ambulatoryjnych w poradni medycyny paliatywnej, pobytu w hospicjum stacjonarnym lub oddziale medycyny paliatywnej oraz pobytu w hospicjum domowym.

W przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie w poradni medycyny paliatywnej oraz pozostających w hospicjum domowym uwzględniono dodatkowo zużycie leków przeciwbólowych (w hospicjum stacjonarnym są one wliczone w koszt pobytu). W celu odnalezienia polskich danych dotyczących postępowania z chorymi w opiece hospicyjnej wykonano szybki przegląd literatury w bazie Medline i w zasobach Internetu. W wyniku przeglądu zidentyfikowano jedno badanie, którego autorzy zaprezentowali szczegółowe dane dotyczące terapii 40 chorych z jednego ośrodka w Polsce (*Mucha 2003*). Oceniana populacja składała się z pacjentów nowotworowych różnego pochodzenia. Obserwację prowadzono w okresie 01.07-01.12.2002 r. do zgonu ( $n = 36$ ) bądź utraty kontaktu z pacjentem ( $n = 4$ ). Problem bólu w dniu przyjęcia dotyczył 30 z 40 = 75% chorych, a ostatniego dnia obserwacji 36 z 40 = 90% badanych. Badanie wykonano w hospicjum stacjonarnym, ale przyjęto, że opisany sposób postępowania będzie zbliżony w przypadku pacjentów leczonych prze-

ciwbólowo ambulatoryjnie lub w hospicjum domowym. W badaniu tym oceniono udział czasowy leczenia z zastosowaniem preparatów z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej WHO, wyrażony w osobodniach danej terapii. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

*Tabela 84. Zużycie leków przeciwbólowych w opiece hospicyjnej.*

Stosowane leki przeciwbólowe		Liczba osobodni	Odsetek
I stopień WHO	NLPZ lub paracetamol	91/784	11,6%
II stopień WHO	NLPZ lub paracetamol + tramadol	267/784	34,1%
	NLPZ lub paracetamol + silne opioidy	426/784	54,3%
III stopień WHO	morfina samodzielnie	181/784	23,1%
	Fentanyl	245/784	31,2%
	fentanyl samodzielnie	31/784	4,0%
	fentanyl z morfiną „w razie bólu”	214/784	27,3%
	fentanyl z morfiną podawaną regularnie	120/784	15,3%

Z powyższych danych wynika, że wszyscy pacjenci leczeni przeciwbólowo w hospicjum otrzymywali przez cały czas niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol, pacjenci w II stopniu choroby WHO średnio 34,1% czasu pobytu leczeni byli dodatkowo tramadolem, a pacjenci w III stopniu choroby WHO przez średnio 65,7% czasu pobytu otrzymywali morfinę, a przez 31,2% – opioidy do stosowania przezskórnego (fentanyl).

Koszty jednostkowe związane z opieką pacjentów w terminalnej fazie choroby zaczerpnięto z materiałów Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ 73/2013), przyjęto, że całokształt opieki paliatywnej nad chorym (w tym farmakoterapia i monitorowanie stanu zdrowia) zawarty jest w wycenie osobodnia opieki nad pacjentem w przypadku hospicjum stacjonarnego (HS) i w oddziale medycyny paliatywnej (OMP), natomiast świadczenia w poradni medycyny paliatywnej (PMP) oraz w hospicjum domowym (HD) wymagają doliczenia kosztów farmakoterapii przeciwbólowej.

██

██

██

[Redacted content]

Kalkulację kosztu leczenia objawowego w oparciu o przedstawione koszty jednostkowe i wielkość zużywanych zasobów, podsumowano w poniższej tabeli.

*Tabela 85. Oszacowanie kosztu leczenia objawowego w CLL (założono: PPP=PPP+P).*

	Zużycie na pacjenta / rok	Koszt jednostkowy [zł]	Koszty dodatkowej farmakoterapii [zł/tydzień]	Łączny koszt na jednego pacjenta [zł]
Poradnia medycyny paliatywnej (PMP)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Hospicjum stacjonarne lub oddział medycyny paliatywnej (HD/OMP)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Hospicjum domowe (HD)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Średnia [zł/pacjent/miesiąc]</b>				[Redacted]

\* Koszty w skali rocznej.

[Redacted content]

### 1.3.10.3 Koszty stanu PFS do rozpoczęcia II linii leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono obliczenia kosztów ponoszonych na monitorowanie chorych, u których zakończono leczenie I linii, a nie wystąpiła jeszcze progresja (rozpoczęcia II linii leczenia).

Tabela 86. Czas do rozpoczęcia II linii leczenia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

N	Interwencja mediana (95% CI)	N	Komparator mediana (95% CI)	HR (95% CI)
<b>G-Clb vs R-Clb</b>				
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>				
333	nie osiągnięto	330	30,8 mies.	<b>0,59 (0,42; 0,82), p = 0,0018</b>
<b>G-Clb vs Clb</b>				
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy: odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>				
238	nie osiągnięto	118	14,8 mies.	<b>0,24 (0,16; 0,35), p &lt; 0,0001</b>

W grupie G-Clb liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany czasu do rozpoczęcia II linii leczenia, podczas gdy w grupach terapii R-Clb i monoterapii Clb mediany tego czasu wyniosły odpowiednio 14,8 i 30,8 miesiąca. W obu porównaniach (G-Clb vs R-Clb i vs Clb) odnotowano istotne różnice między grupami na korzyść obinutuzumabu, odpowiednio HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018 i HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001. Założono, że mediana czasu do rozpoczęcia II linii leczenia w grupie R-Clb będzie odpowiadała medianie czasu do rozpoczęcia II linii w grupie G-Clb (30,8 miesiąca). W okresie do rozpoczęcia II linii leczenia wskazane jest monitorowanie skuteczności poprzedniej linii leczenia.

. W poniższej tabeli przedstawiono koszt świadczenia okresowej oceny skuteczności terapii.

Tabela 87. Koszt oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt oceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	520,00 zł

Koszt jednej wizyty zakwalifikowanej jako okresowa ocena skuteczności chemioterapii wynosi 520 zł.

Znając czas do rozpoczęcia II linii leczenia w grupach G-Clb, R-Clb oraz Clb, częstość i koszt wykonywania okresowej oceny skuteczności chemioterapii możliwe było obliczenia średniego kosztu czasu do rozpoczęcia II linii leczenia w przeliczeniu na cykl.

Tabela 88. Koszt czasu do rozpoczęcia II linii terapii.

Terapia	Mediana czasu do rozpoczęcia 2 linii	Średnia częstość wykonywania świadczenia	Średnia częstość świadczeń		Średni koszt [zł/cykl]
			łącznie	Na cykl	
G-Clb	████████	████████	██	████	████
R-Clb	████████	████████	██	████	████
Clb	████████	████████	██	████	████

We wszystkich grupach (G-Clb, R-Clb, Clb) koszt czasu do rozpoczęcia II linii leczenia wynosi ██████████  
████████████████████

### 1.3.11 Walidacja modelu

#### 1.3.11.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów,
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego),
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.

#### 1.3.11.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań

farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania obinutuzumabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4.

### 1.3.11.3 Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, uzyskane w modelu ekonomicznym, zestawiono z estymatorem Kaplana-Meiera w badaniu CLL11. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 89. Zestawienie wyników PFS w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania Goede 2014.

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego (model log-logistyczny)		Wyniki empiryczne z badania CLL11 (estymator K-M)	
		1. etap	2. etap	1. etap	2. etap
Mediana PFS [mies.]	G-Clb	■	■	■	■
	R-Clb	■	■	■	■
	Clb	■	■	■	■
1,2-mies. PFS [%]	G-Clb	■	■	■	■
	R-Clb	■	■	■	■
	Clb	■	■	■	■
4,2-mies. PFS [%]	G-Clb	■	■	■	■
	R-Clb	■	■	■	■
	Clb	■	■	■	■
7,1-mies. PFS [%]	G-Clb	■	■	■	■
	R-Clb	■	■	■	■
	Clb	■	■	■	■
11,1-mies. PFS [%]	G-Clb	■	■	■	■
	R-Clb	■	■	■	■
	Clb	■	■	■	■
14,5-mies. PFS [%]	G-Clb	■	■	■	■
	R-Clb	■	■	■	■
	Clb	■	■	■	■

\* wartości niepublikowane, pochodzące z modelu centralnego Wnioskodawcy (krzywe Kaplana-Meiera);

\*\* wartości z publikacji Goede 2014;

\*\*\* wartości niepublikowane, pochodzące z modelu centralnego Wnioskodawcy (krzywe Kaplana-Meiera), [REDACTED]

Porównanie median PFS oraz odsetków przeżyć wolnych od progresji wskazuje na akceptowalne projekcje przeżycia w modelu.

### 1.3.12 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 90. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
<b>Modelowanie przeżycia</b>			
[REDACTED] G-Clb (1. etap)	[REDACTED]	Oszacowane na podstawie badania CLL11 stałe w czasie tygodniowe prawdopodobieństwa zgonu	
[REDACTED] G-Clb (2. etap)	[REDACTED]		
[REDACTED] R-Clb (1. etap)	[REDACTED]		
[REDACTED] R-Clb (2. etap)	[REDACTED]		
[REDACTED] Clb	[REDACTED]		
[REDACTED] G-Clb (1. etap)	[REDACTED]	Oszacowane na podstawie badania CLL5 stałe w czasie tygodniowe prawdopodobieństwa zgonu, skorygowane średni o wiek danej kohorty w momencie wystąpienia progresji	
[REDACTED] G-Clb (2. etap)	[REDACTED]		
[REDACTED] R-Clb (1. etap)	[REDACTED]		
[REDACTED] R-Clb (2. etap)	[REDACTED]		
[REDACTED] Clb	[REDACTED]		
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b> (Rozdział 1.3.9.1.1)	G-Clb (1. etap) $\lambda - 0,0017; \gamma - 1,8681$ G-Clb (2. etap) $\lambda - 0,0017; \gamma - 1,8709$ R-Clb (1. etap) $\lambda - 0,0007; \gamma - 2,5779$ R-Clb (2. etap) $\lambda - 0,0006; \gamma - 2,6311$ Clb $\lambda - 0,0038; \gamma - 2,4009$	Dopasowanie modeli parametrycznych (log-logistycznych) do danych przeżycia bez progresji z badania CLL11	
<b>Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed wystąpieniem progresji</b> (Rozdział 1.3.9.2)	G-Clb (1. etap) [REDACTED] G-Clb (2. etap) [REDACTED] R-Clb (1. etap) [REDACTED] R-Clb (2. etap) [REDACTED] Clb [REDACTED]	Prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie modelu centralnego Roche, zweryfikowanego przez agencję NICE (NICE 2014); zmienna tabelaryczna – pokazano wartości tylko po pierwszym cyklu	
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
<b>Użyteczność w</b>	G-Clb	0,55 (1 cykl), 0,67 (cykle 2-6)	Badanie ankietowe (Kosmas)



Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
stanie PFS (leczenie 1 linii) (Rozdział 1.3.9.3.2)	R-Clb	0,67	2014, Shingler 2014)
	Clb	0,71	
Użyteczność w stanie PFS (po leczeniu 1 linii) (Rozdział 1.3.9.3.2)	G-Clb	0,82 + korekta na populację ogólną	Badanie ankietowe (Kosmas 2014, Shingler 2014)
	R-Clb	0,82 + korekta na populację ogólną	
	Clb	0,82 + korekta na populację ogólną	
Użyteczność w stanie progresji (Rozdział 1.3.9.3.2)	G-Clb	0,6	Badanie ankietowe (Kosmas 2014, Shingler 2014)
	R-Clb	0,6	
	Clb	0,6	
<b>Koszty i zużyte zasoby (PPP+P=PPP)</b>			
Ceny jednostkowe interwencji	Gazyvaro®	████████████████████	Informacja uzyskana od Zamawiającego
	Mabthera®	████████████████████	MZ 19/12/2014 (ceny preparatów); NFZ 19/12/2014 (udziały)
	Leukeran®	████████████████████	
Koszt podania leków	G-Clb	████████████████████	NFZ 74/2014
	R-Clb	████████████████████	NFZ 80/2014
	Clb	████████████████████	NFZ 80/2014
Koszt diagnostyki w okresie leczenia	G-Clb	████████████████████	NFZ 74/2014
	R-Clb	████████████████████	NFZ 80/2014
	Clb	████████████████████	NFZ 80/2014
Koszty leczenia działań niepożądanych (AEs) 3.-4. stopnia	G-Clb	████████████████████	NFZ 80/2014, NFZ 81/2014, badanie ankietowe, Goede 2014
	R-Clb	████████████████████	
	Clb	████████████████████	
Koszt dalszego leczenia po progresji	Po G-Clb	████████████████████	Badanie ankietowe (udziały), koszty terapii j.w.
	Po R-Clb	████████████████████	
	Po Clb	████████████████████	
Koszt monitorowania chorego po zakończeniu I linii, przed progresją i rozpoczęciem II linii leczenia/tydzień	PFS	████████	Goede 2014, DGL 80/2014

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Koszt BSC / tydzień	PFS	██████████	Ceny jednostkowe leków i świadczeń: MZ 19/12/2014, NFZ 73/2013 Zużycie zasobów – założenia modelu globalnego (na podstawie opinii KOL)
Parametry ogólne			
Perspektywa (Rozdział 1.3.3)		płatnika publicznego (PPP); wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	AOTM 2010, MZ 02/04/2012
Roczna stopa dyskontowania (Rozdział 1.3.5)	Koszty	5,0%	AOTM 2010, MZ 02/04/2012
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy (Rozdział 1.3.4)		dożywotni ██████████	AOTM 2010, Hoyle 2014

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3.

### 1.3.13 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 91. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	Analizę ekonomiczną produktu leczniczego GAZYVARO® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, obejmującej dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
Interwencja	Ocenianą interwencją jest stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab) jako terapii skojarzonej z chlorambucylem (G-Clb). Przewidziane w programie lekowym dawkowanie obinutuzumabu jest zgodne z badaniem klinicznym <i>Goede 2014</i> oraz zapisami charakterystyki produktu leczniczego ( <i>ChPL GAZYVARO 2014</i> ), tj. 1 000 mg w 1.-2. dniu (100 mg + 900 mg), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia oraz 1 000 mg w 1. dniu cyklu 2-6. Produkt leczniczy Gazyvaro® jest przeznaczony do podania dożylnego.
Komparatory	W oparciu o analizę problemu decyzyjnego ( <i>Aestimo 2014a</i> ), biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne, status refundacyjny poszczególnych interwencji, jak również opierając się na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych ( <i>AOTM 2010</i> ), jako komparatory dla terapii G-Clb w analizie ekonomicznej przyjęto: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ rytuksymab + chlorambucyl (R-Clb),</li> <li>➤ chlorambucyl w monoterapii (Clb).</li> </ul>
Punkty końcowe	Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>),</li> <li>➤ czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. <i>overall survival</i>),</li> <li>➤ prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją choroby.</li> </ul> <p>Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodziły z międzynarodowego, rejestracyjnego badania RCT III fazy <i>CLL11</i> (główna publikacja <i>Goede 2014</i>). Wyniki analizy przeżycia uzyskane w horyzoncie badania RCT ekstrapolowano na horyzont dożywotni, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi <i>AOTM 2010</i> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (<i>MZ 02/04/2012</i>) – lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p>
<p><b>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</b></p>	<p>Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz wykazane w rejestracyjnym badaniu RCT, istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a grupą kontrolną, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej obinutuzumabu w porównaniu z wybranymi komparatorami (R-Clb, Clb) uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p>
<p><b>Perspektywa analizy</b></p>	<p>W analizie podstawowej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), jak również perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. [redacted]</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b></p>	<p>Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (<i>AOTM 2010</i>) – dożywotni horyzont czasowy. [redacted] Horyzont czasowy został określony na podstawie modelu centralnego, a wartość [redacted] została uznana jako poprawna w ocenie NICE przez zespół ERG (<i>Hoyle 2014</i>).</p>
<p><b>Dyskontowanie</b></p>	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p>
<p><b>Struktura modelu</b></p>	<p>Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Gazyvaro® wykonano w oparciu o centralny model farmakoekonomiczny (Markowa), przygotowany przez firmę Roche w programie MS Office (wersja 2.1 z 21 lipca 2014 r.), dostarczony przez podmiot odpowiedzialny. Opis oryginalnego modelu jest dostępny na stronach agencji NICE, wśród dokumentacji procesu refundacyjnego (<i>NICE 2014</i>), gdzie również zamieszczono jego ocenę krytyczną, przeprowadzoną przez zespół ERG (<i>Hoyle 2014</i>). W wykorzystanym modelu Markowa zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ okres wolny od progresji choroby (PFS), z dodatkowym podziałem na stany:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ okres aktywnego leczenia I linii, obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia do zakończenia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji;</li> <li>○ okres po zakończeniu leczenia I linii: przedział czasowy od zakończenia leczenia I linii do wystąpienia progresji choroby lub zgonu; stan występujący głównie u chorych, u których zakończenie leczenia nie było związane z progresją choroby, a podaniem maksymalnej przewidzianej liczby cykli leczenia (6 dla wszystkich ocenianych interwencji);</li> </ul> </li> <li>➤ okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS);</li> <li>➤ zgon.</li> </ul> <p>Analiza miała charakter deterministyczny. Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że grupa (kohorta) chorych przebywających w obrębie jednego stanu zdrowotnego jest homogeniczna ze względu na charakterystykę wyjściową, koszty i wyniki zdrowotne. [redacted]</p>
<p><b>Modelowanie przeżycia</b></p>	<p>Zgodnie z przyjętą strukturą modelu, w celu wyznaczenia cyklicznych prawdopodobieństw przejścia między zdefiniowanymi stanami zdrowotnymi przeprowadzono modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównywanych strategii leczenia</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>CLL.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednie koszty, medyczne związane z leczeniem chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Oprócz podstawowych, ocenianych schematów leczenia stosowanych w I linii (G-Clb, R-Clb, Clb), w modelu przyjęto także koszty leczenia II linii, którego rodzaj oraz częstość stosowania określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych. Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

Ocena kosztów i zużytych zasobów

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Substancje czynne stosowane w schematach chemioterapii CLL są finansowane ze środków budżetowych w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii. Ich koszty obliczono w oparciu o wysokość limitu finansowania refundowanych preparatów, umieszczonych w „Wykazie refundowa-

## Założenie w modelu

## Wyjaśnienie

nych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” w katalogu C oraz A1 oraz komunikaty NFZ dotyczące kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (MZ 19/12/2014, NFZ 19/12/2014). W analizie koszty jednostkowe leków w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka przyjęto w oparciu o rzeczywiste dane z komunikatów NFZ dotyczące kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka – zgodnie z wyceną z obwieszczenia MZ (MZ 19/12/2014).

W analizie koszty terapii I linii obliczono w 2 wariantach odpowiadających zużyciu leków w 1. i 2. etapie badania *Goede 2014*.

Koszt podania schematu G-Clb oszacowano przy założeniu, że w ciągu 6 cykli terapii wymagane są 2 dni hospitalizacji związane z wykonaniem programu w pierwszym cyklu w 1-2 dniu oraz 7 hospitalizacji w trybie jednodniowym związanych z wykonaniem programu przypadające w 8. i 15. dniu w pierwszym cyklu oraz od 2 do 6 cyklu w 1. dniu celem podania dożylnego obinutuzumabu. Ze względu na doustny sposób przyjmowania chlorambucylu założono, że nie są wymagane dodatkowe wizyty związane z podaniem leku.

Koszt podania schematu R-Clb oszacowano przy założeniu, że w ciągu 6 cykli chemioterapii wymagane jest 6 hospitalizacji onkologicznych w trybie jednodniowym celem podania dożylnego rytuksymabu. Ze względu na doustny sposób przyjmowania chlorambucylu założono, że nie są wymagane dodatkowe wizyty związane z podaniem leku.

Ponieważ chlorambucyl występuje w postaci tabletek, założono, że nie będzie wymagana hospitalizacja chorego przyjmującego lek. W przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek realizowane jest zazwyczaj świadczenie w trybie ambulatoryjnym. Założono, że wystarczająca będzie jednokrotna wizyta ambulatoryjna w czasie cyklu celem wydania leku, rozliczana z płatnikiem poprzez świadczenie „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (NFZ 80/2014).

W przypadku kosztów podania leków w programie lekowym lub w ramach chemioterapii, przyjęto, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za 1. osobodzień.

Zakładając realizację leczenia obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w trakcie aktywnego leczenia będą finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ . Częstość występowania poszczególnych zdarzeń w ramionach G-Clb, R-Clb i Clb zaczerpnięto z badania *Goede 2014*. Uwzględniono istotne klinicznie działania niepożądane, które zostały równocześnie wskazane przez ekspertów klinicznych jako generujące obciążenie finansowe i świadczeniodawców i płatnika publicznego.

Po zakończeniu leczenia I linii, a przed wystąpieniem progresji i rozpoczęciem leczenia II linii, uwzględniono cykliczny koszt monitorowania chorego.

W modelu ekonomicznym uwzględniono także koszty dalszego leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Udziały metod leczenia CLL stosowanych w leczeniu II linii chorych, którzy nie otrzymują fludarabiny w pełnej dawce w I linii leczenia zostały oszacowane na podstawie wyników badania ankietowego. Przyjęto, że schematy nie mogą powtarzać się u jednego chorego w I i II linii.

W przypadku stanu progresja, oprócz naliczanych jednorazowo kosztów leczenia 2 linii, uwzględniono także cykliczny koszt opieki paliatywnej (BSC).

## Ocena użyteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono wiarygodnych oszacowań użyteczności w rozważanej populacji docelowej, innych, niż już przyjęte w analizie za

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>modelem centralnym.</p> <p>W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowotnych (PFS, PPS) zaczerpnięto z modelu centralnego, a pochodziły one z badania przeprowadzonego w populacji brytyjskiej na potrzeby wniosku refundacyjnego dla obinutuzumabu, opublikowane także w <i>Kosmas 2014</i> i <i>Shingler 2014</i>. Źródło to, z pewnymi ograniczeniami zostało zaakceptowane przez zespół ERG (<i>Hoyle 2014</i>), a proponowane modyfikacje zostały uwzględnione w niniejszej analizie.</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

## 1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla obinutuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

### 1.4.1 Metodyka

#### 1.4.1.1 Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 1.4.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

#### 1.4.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 15 grudnia 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed. Dodatkowo wykonano również szybki przegląd zasobów Internetu.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz jednostki chorobowej), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

*Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab) – Pubmed.*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	obinutuzumab OR afutuzumab OR Gazyva OR gazyvaro OR "ga 101" OR "ga101" OR GA-101 OR "R7159" OR R7159 OR R-7159 OR "RO 5072759" OR RO5072759 OR RO-5072759	118
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-minimization" OR cost*	411 362
#3	CLL OR leukemia OR "chronic lymphocitic leukemia" OR "chronic lymphatic leukemia"	269 396
#4	#1 AND #2 AND #3	0

Data przeszukania: 15 grudzień 2014 rok

Tabela 93. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	obinutuzumab OR afutuzumab OR Gazyva OR gazyvaro OR 'ga 101' OR 'ga101' OR GA-101 OR 'R7159' OR R7159 OR R-7159 OR 'RO 5072759' OR RO5072759 OR RO-5072759	528
#2	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-minimization' OR cost*	797 878
#3	CLL OR leukemia OR 'chronic lymphocitic leukemia' OR 'chronic lymphatic leukemia'	381 190
#4	#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	18

Data przeszukania: 15 grudzień 2014 rok

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 18 publikacji, które zostały podane analizie.

#### 1.4.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania preparatu obinutuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Włączano publikacje w języku polskim oraz angielskim w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych.

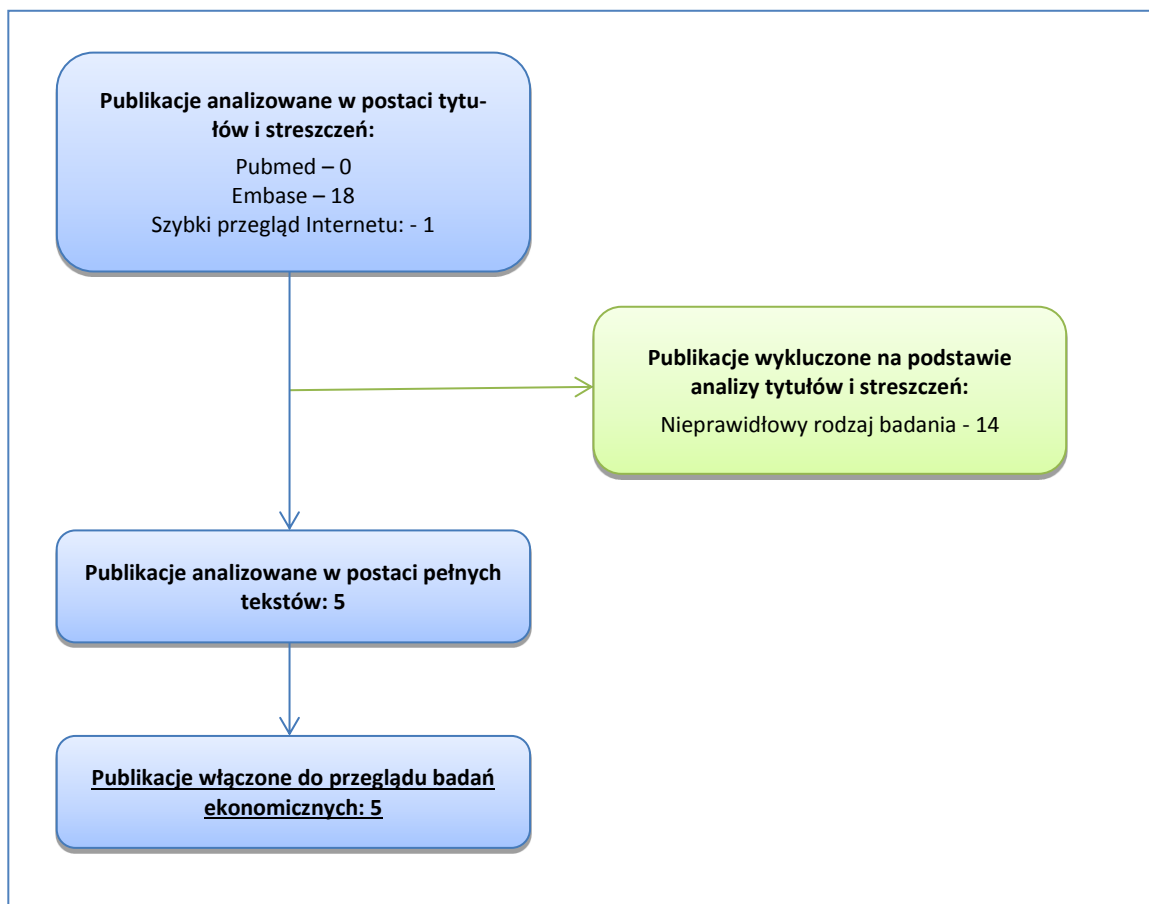
#### 1.4.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Embase oraz Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 18 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.



Wykres 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 15 grudnia 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 4 publikacje w formie abstraktów konferencyjnych: *Veenstra 2014* oraz *Reyes 2014* (przedstawiające wyniki tej samej analizy ekonomicznej) oraz *Walzer 2013a* i *Walzer 2013b*. Dodatkowo zidentyfikowano analizę kosztów efektywności *NICE 2014* dla terapii obinutuzumabem w której przywołano wyniki z badania *Walzer 2013a*. W poniższej tabeli przedstawiono zarówno wyniki z publikacji *Walzer 2013a* jak i cytowanych w *NICE 2014*.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań ekonomicznych włączonych do analizy.

Tabela 94. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Gazyvaro® w populacji wcześniej nie leczonych chorych z CCL.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>NICE 2014</i>			
UK	Sposób modelowania: model Markowa Perspektywa: płatnika (NHS/PPS)	obinutuzumab vs: chlorambucyl; bendamustyna; rytuksymab + chlo-	<u>ICER (£/QALY):</u> obinutuzumab vs chlorambucyl: 0£ obinutuzumab vs bendamustyna: 19 983£ obinutuzumab vs rytuksymab + chlorambucyl: 29 369£

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Horyzont: dożywotnie (20 lat) Dyskontowanie: 3,5%	rambucyl; rytuksymab + bendamustyna; obinutuzumab + chlorambucyl	obinutuzumab vs rytuksymab + bendamustyna: 26 458€ obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucyl: 24 256€
<i>Veenstra 2014, Reyes 2014</i>			
bd.	Sposób modelowania: model Markowa (3 stany: PFS, progresja, śmierć) Perspektywa: bd. Horyzont: bd. Dyskontowanie: bd.	obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl	<u>Obinutuzumab + chlorambucyl:</u> Średnie lata życia: 5,05 Średnie QALYs: 3,36 Średni koszt całkowity: 88 577\$ <u>Rytuksymab + chlorambucyl:</u> Średnie lata życia: 4,44 Średnie QALYs: 2,80 Średni koszt całkowity: 88 595\$
<i>Walzer 2013a</i>			
Wielka Brytania	Sposób modelowania: model Markowa (4 stany) Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: bd.	obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl	<u>Koszt/QALY:</u> obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl: 18 000-19 000€ obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl: 29 000-32 000€
<i>Walzer 2013a z NICE 2014</i>			
Wielka Brytania	Sposób modelowania: model Markowa (4 stany)	obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl vs obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl	<u>QALY (interwencja, komparator):</u> obinutuzumab + chlorambucyl: 3,6 rytuksymab + chlorambucyl: 3,2 chlorambucyl: 2,8 <u>Koszt (interwencja, komparator):</u> obinutuzumab + chlorambucyl: 21 000-25 600€ rytuksymab + chlorambucyl: 13 000€ chlorambucyl: 1 400€ <u>ICER/QALY:</u> obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl: 21 000-33 600€ obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl: 25 000-31 500€
<i>Walzer 2013b</i>			
Kanada Niemcy	Cel: ocena wpływu terapii obinutuzumabem na koszty dalszych linii Typ analizy: bd. Perspektywa: bd. Horyzont: bd. Dyskontowanie: bd.	obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl;	<u>Kanada:</u> Oszczędności na rok na pacjenta: 950-3 091C\$ <u>Niemcy:</u> Oszczędności na rok na pacjenta: 2 556-8 318€

C\$ dolar kanadyjski.

W Wielkiej Brytanii obinutuzumab w porównaniu z innymi dostępnymi strategiami leczenia chorych z CLL jest skuteczniejszy, ale również droższy (*NICE 2014*). Wyniki analizy *Veenstra 2014 i Reyes 2014* sugerują, że terapia chorych z CLL obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem jest prawdopodobnie kosztowo-efektywna w porównaniu z leczeniem za pomocą rytuksymabu z chlorambucylem (89% prawdopodobieństwa). W analizie *Walzer 2013a* wykazano, że stosowanie terapii obinutuzumab + chlorambucyl niesie ze sobą duże korzyści dla chorych z CLL i jest kosztowo-efektowna w porównaniu z aktualnie stosowanym standardem (rytuksymab + chlorambucyl, chlorambucyl). Celem modelu *Walzer 2013b* była analiza wpływu zastosowania terapii obinutuzumab + chlorambucyl u chorych z CLL na koszt dalszych linii leczenia. W analizę *Walzer 2013b* wzięto pod uwagę, że terapia obinutuzumab + chlorambucyl powoduje zmniejszenie liczby chorych opornych na leczenie w porównaniu z terapią chlorambucylem i rytuksymabem oraz informacje o udziale rynkowym obinutuzumabu, ofatumumabu, rytuksymabu, chlorambucylu i bendamustyny w Kanadzie i Niemczech. Łączne oszacowane maksymalne oszczędności na całą populację chorych w Kanadzie (401 chorych) mogą wynieść nawet 1 239 491 C\$, natomiast w Niemczech (1 302 chorych) 10 830 036€.

## 1.5 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (G-Clb, R-Clb, Clb);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora (G-Clb vs R-Clb, G-Clb vs Clb);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego GAZYVARO®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY).

Ponieważ w badaniu *Goede 2014* wyróżniono dwa etapy badania, wyniki analizy podstawowej dla porównania ze schematem R-Clb przedstawiono w dwóch wariantach, odpowiadających tym etapom.

Analizę podstawową przeprowadzono równolegle:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Wyniki analizy kosztów-efektywności w oparciu o miarę LYG przedstawiono w ramach analizy dodatkowej (zob. Rozdział 1.7).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka – w wariantcie tym oprócz składanej propozycji RSS dla leku GAZYVARO®, uwzględniono także RSS dla rytuksymabu (Mabthera® - również lek Wnioskodawcy), a także przyjęto rzeczywiste koszty pozostałych leków uwzględnionych w analizie (na podstawie komunikatu NFZ, NFZ 19/12/2014).

### 1.5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w modelu ekonomicznym. [REDACTED]

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki uzyskane w analizie podstawowej, natomiast zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości zamieszczono w Rozdziale 1.6.

#### 1.5.1.1 Zestawienie kosztów

##### 1.5.1.1.1 Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, w wariantcie bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka. Wartości dla schematów G-Clb i R-Clb przedstawiono także w 2 wariantach, odpowiadających danym z 1. lub 2. etapu badania CLL11 (Goede 2014). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 95. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CLL, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (bez RSS).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	1. etap badania CLL11			2. etap badania CLL11	
	G-Clb	R-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
Koszt leków I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt obinutuzumabu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania leczenia I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt AEs I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania po leczeniu I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia II linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

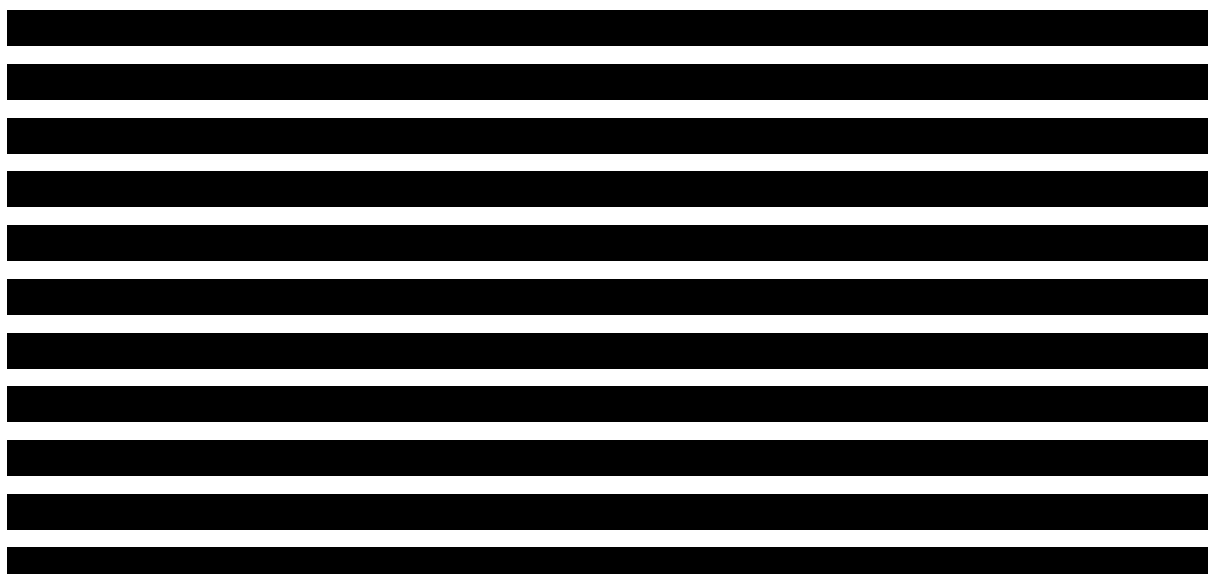
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### 1.5.1.1.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS)

Analogiczne tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, w wariacie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (i rzeczywistych kosztów jednostkowych uwzględnionych leków), przedstawiono poniżej. Wartości dla schematów G-Clb i R-Clb przedstawiono także w 2 wariantach, odpowiadających danym z 1. lub 2. etapu badania *CLL11* (Goede 2014). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 96. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CLL, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (z RSS).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	1. etap badania <i>CLL11</i>			2. etap badania <i>CLL11</i>	
	G-Clb	R-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
Koszt leków I linii	██████	██████	██████	██████	██████
w tym koszt obinutuzumabu	██████	██	██	██████	██
Koszt podania leków I linii	██████	██████	██	██████	██████
Koszt monitorowania leczenia I linii	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt AEs I linii	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt monitorowania po leczeniu I linii	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt leczenia II linii	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt BSC	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██████	██████

[Redacted text block]

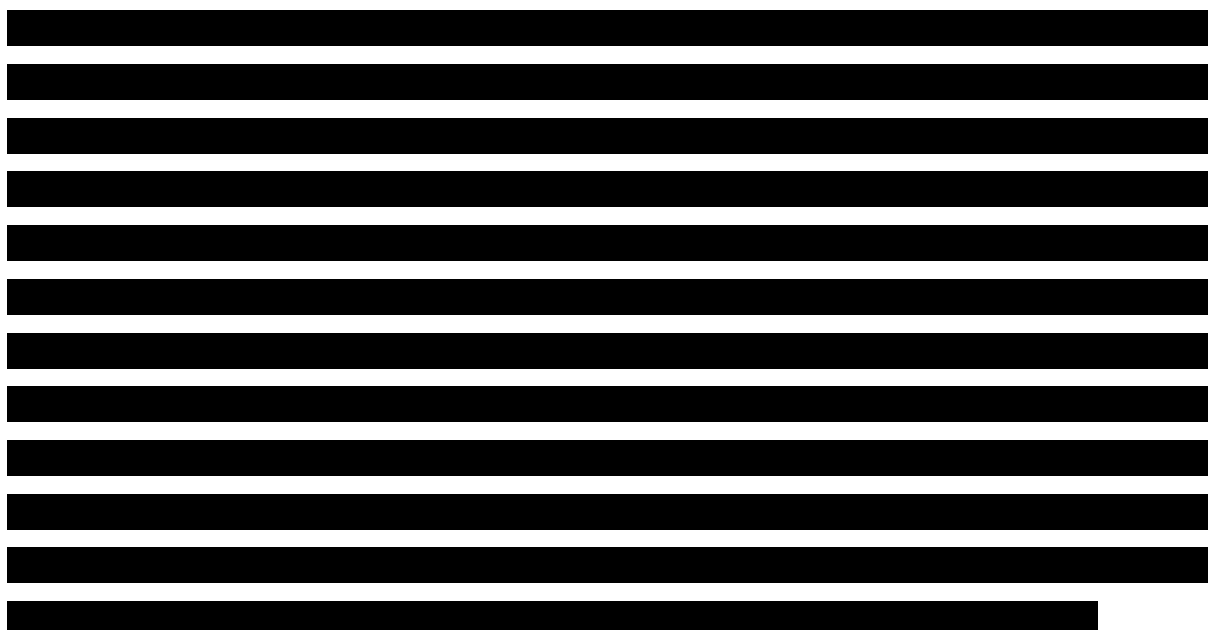
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





Ponieważ koszty ponoszone przez świadczeniobiorców występują w zasadzie jedynie w fazie leczenia objawowego, przyjęto, że oszacowania wszystkich kategorii kosztów są wspólne dla obu rozważanych perspektyw.

### 1.5.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

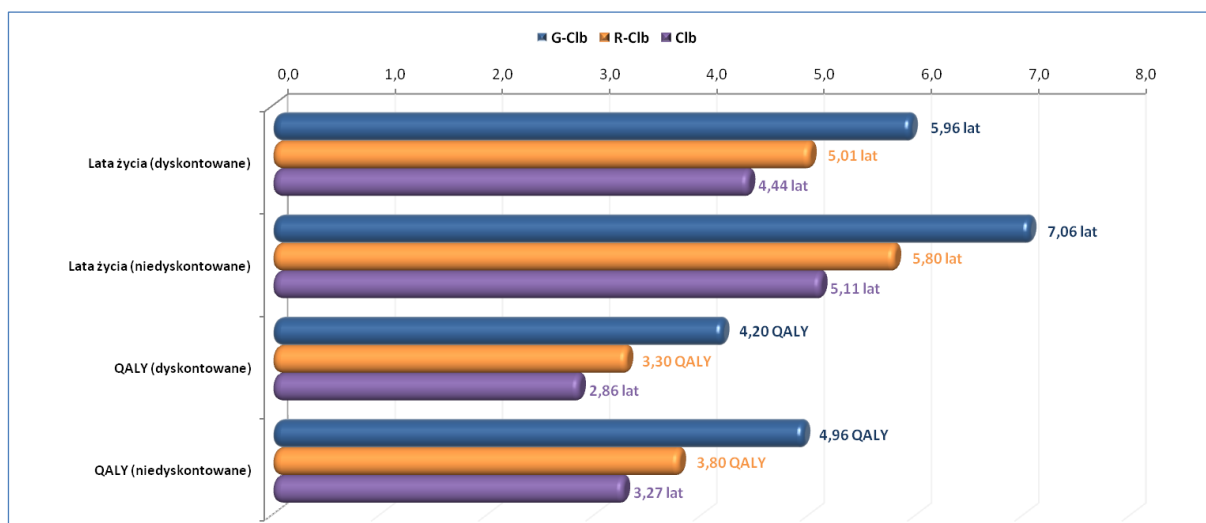
W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) i niedyskontowanych wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia CLL. Wartości dla schematów G-Clb i R-Clb przedstawiono także w 2 wariantach, odpowiadających danym z 1. lub 2. etapu badania *CLL11* (Goede 2014).

Tabela 97. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (1. etap CLL11).

Wyniki zdrowotne		G-Clb	R-Clb	Clb
Czas przeżycia całkowitego [lata]	dyskontowane (3,5%)	5,958	5,013	4,441
	niedyskontowane	7,063	5,801	5,115
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	dyskontowane (3,5%)	4,201	3,304	2,862
	niedyskontowane	4,955	3,795	3,275

Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (1. etap CLL11).



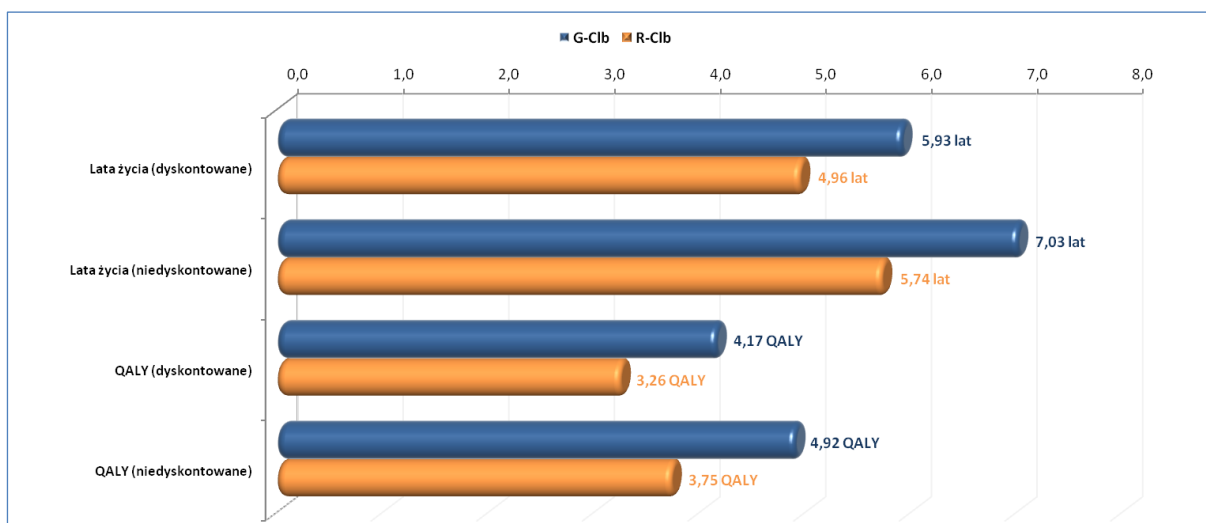
Zastosowanie schematu leczenia G-C1b zamiast R-C1b lub wyłącznie chlorambucylu prowadzi do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (7,06 lat vs 5,80 lat lub 5,11 lat). Skorygowane o jakość przeżycie również jest wyraźnie dłuższe w grupie G-C1b (4,96 lat vs 3,80 lat lub 3,27 lat), także po zdyskontowaniu (4,20 lat vs 3,30 lat lub 2,86 lat).

Tabela 98. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (2. etap CLL11).

Wyniki zdrowotne		G-C1b	R-C1b
Czas przeżycia całkowitego [lata]	dyskontowane (3,5%)	5,931	4,962
	niedyskontowane	7,027	5,738
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	dyskontowane (3,5%)	4,173	3,263
	niedyskontowane	4,918	3,746

Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 17. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (2. etap CLL11).



Zastosowanie schematu leczenia G-Clb zamiast R-Clb prowadzi do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (7,03 lat vs 5,74 lat). Skorygowane o jakość przeżycie również jest wyraźnie dłuższe w grupie G-Clb (4,92 lat vs 3,75 lat), także po zdyskontowaniu (4,17 lat vs 3,26 lat).

## 1.5.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (G-Clb vs R-Clb)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania schematów G-Clb i R-Clb w populacji docelowej chorych z CLL przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na warianty odpowiadające dwóm etapom badania *Goede* 2014, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, które w niniejszej analizie są tożsame (PPP+P = PPP).

### 1.5.2.1 Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS)

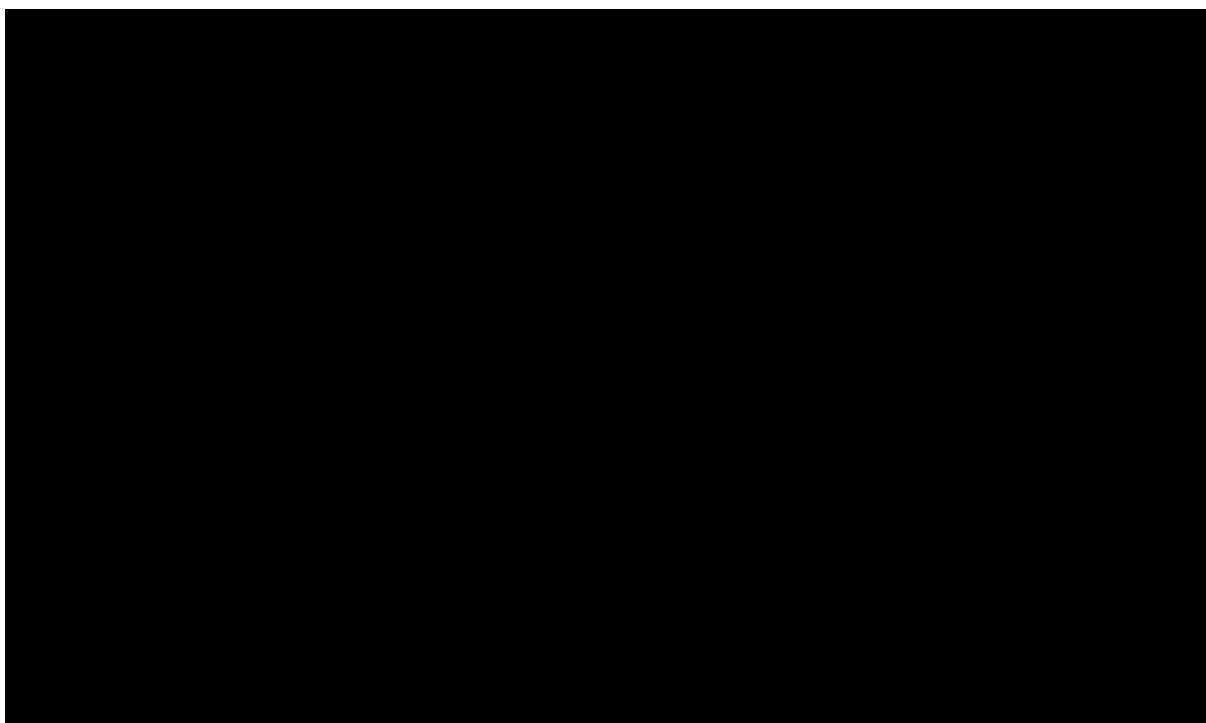
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii R-Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 99. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>1. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████
R-Clb	████████	3,3037			
<b>2. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████
R-Clb	████████	3,2629			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nie uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi ██████████

Wykres 18. [REDACTED]



Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość przy uwzględnieniu 1. (2.) etapu badania *CLL11* wynosi 4,20 QALY (4,17 QALY) w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego G-Clb oraz 3,30 QALY (3,26 QALY) w ramieniu R-Clb, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,90 QALY (0,91 QALY) na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu GAZYVARO® (obinutuzumab). [REDACTED]



### 1.5.2.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii R-Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).


Tabela 100. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>1. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████
R-Clb	████████	3,3037			
<b>2. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████
R-Clb	████████	3,2629			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi ██████████





Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość przy uwzględnieniu 1. (2.) etapu badania *CLL11* wynosi 4,20 QALY (4,17 QALY) w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego G-Clb oraz 3,30 QALY (3,26 QALY) w ramieniu R-Clb, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,90 QALY (0,91 QALY) na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu GAZYVARO® (obinutuzumab). 

### 1.5.3 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (G-Clb vs Clb)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania schematów G-Clb i Clb w populacji docelowej chorych z CLL przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w wariacie odpowiadającym 1. etapowi badania *Goede* 2014, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, które w niniejszej analizie są tożsame (PPP+P = PPP).

#### 1.5.3.1 Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub sam chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 101. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs Clb (bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>1. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	██████████	4,2012	██████████	1,3395	██████████
Clb	██████████	2,8617			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nieuwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi ██████████





Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość przy uwzględnieniu 1. etapu badania *CLL11* wynosi 4,20 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego G-Clb oraz 2,86 QALY w ramieniu Clb, co oznacza dodatkowy efekt równy 1,34 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu GAZYVARO® (obinutuzumab).



### 1.5.3.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub sam chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 102. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs Clb (z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>1. etap badania <i>CLL11</i></b>					
G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████
R-Clb	████████	2,8617			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość przy uwzględnieniu 1. etapu badania *CLL11* wynosi 4,20 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego G-Clb oraz 2,86 QALY w ramieniu Clb, co oznacza dodatkowy efekt równy 1,34 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu GAZYVARO® (obinutuzumab). [REDACTED]

[REDACTED]

#### 1.5.4 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), obliczając dla poszczególnych wariantów analizy cenę zbytu netto dostępnego opakowania produktu leczniczego GAZYVARO® (fiolki 1000 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia schematów R-Clb lub Clb terapią skojarzoną G-Clb, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (119 577 zł/QALY).

### 1.5.4.1 Analiza progowa – G-Clb vs R-Clb

Wyniki analizy progowej ceny produktu GAZYVARO® (1 fiolka 1 000 mg) w ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej w dwóch wariantach, odpowiadających etapom badania CLL11 (Goede 2014).

Tabela 103. Analiza progowa ceny produktu GAZYVARO® – G-Clb vs R-Clb (1. etap badania CLL11).

Wariant (PPP+P = PPP)	ICUR [zł/QALY]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena efektywna brutto* [zł]
bez RSS	Cena wnioskowana	████████	████████	████████	████████
	Cena progowa	████████	████████	████████	████████
z RSS	Cena wnioskowana	████████	████████	████████	████████
	Cena progowa	████████	████████	████████	████████

\*cena stanowiąca podstawę obliczenia kosztu terapii z przyjętej perspektywy;

Cena zbytu netto produktu leczniczego GAZYVARO®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wariantcie bez uwzględniania RSS, wynikający z zastąpienia terapii R-Clb schematem G-Clb jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████

Tabela 104. Analiza progowa ceny produktu GAZYVARO® – G-Clb vs R-Clb (2. etap badania CLL11).

Wariant (PPP+P = PPP)	ICUR [zł/QALY]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena efektywna brutto* [zł]
bez RSS	Cena wnioskowana	████████	████████	████████	████████
	Cena progowa	████████	████████	████████	████████
z RSS	Cena wnioskowana	████████	████████	████████	████████
	Cena progowa	████████	████████	████████	████████

\*cena stanowiąca podstawę obliczenia kosztu terapii z przyjętej perspektywy;

Cena zbytu netto produktu leczniczego GAZYVARO®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wariantcie bez uwzględniania RSS, wynikający z zastąpienia terapii R-Clb schematem G-Clb jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 1.5.4.2 Analiza progowa – G-Clb vs Clb

Wyniki analizy progowej ceny produktu GAZYVARO® (1 fiolka 1 000 mg) w ramach analizy kosztów-  
użyteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 105. Analiza progowa ceny produktu GAZYVARO® – G-Clb vs Clb (1. etap badania CLL11).

Wariant (PPP+P = PPP)	ICUR [zł/QALY]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena efektywna brutto* [zł]
bez RSS	Cena wnioskowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Cena progowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
z RSS	Cena wnioskowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Cena progowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*cena stanowiąca podstawę obliczenia kosztu terapii z przyjętej perspektywy;

Cena zbytu netto produktu leczniczego GAZYVARO®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wariantcie bez uwzględniania RSS, wynikający z zastąpienia terapii Clb schematem G-Clb jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.6 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji „niepewnych” parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne. Analiza miała charakter deterministyczny, jedno- i wielokierunkowy.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

### 1.6.1 Zestawienie wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 106. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% koszty – 5%; wyniki – 0% koszty – 0%; wyniki – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTM 2010
Horyzont analizy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyjściowy wiek chorych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Masa ciała i BSA chorych	[redacted]	[redacted]	Alternatywne oszacowanie dla populacji polskiej
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Modele log-logistyczne	Modele Weibulla Modele log-normalne	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
Zakończenia leczenia przed	Z badania CLL11	dla G-Clb jak dla R-Clb	Przyjęto, że przerwanie terapii G-CLB i R-Cl

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>progresją</b>		dla R-Clb jak dla G-Clb  Oszacowania minimalne  Oszacowania maksymalne	występują z taką samą częstością, gdyż profil bezpieczeństwa obu terapii jest zbliżony  W oparciu o granice 95% CI dla oszacowania podstawowego
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>	Z brytyjskiego badania ankietowego ( <i>Kosmas 2014, Shingler 2014</i> )	Wariant z uwzględnieniem obniżonej użyteczności (0,55) w ramieniu G-Clb w całym okresie leczenia 1 linii  Wariant z uwzględnieniem takiej samej użyteczności (0,67) w ramieniu G-Clb w całym okresie leczenia 1 linii jak w ramieniu z R-Clb  Wariant oparty na wartościach z badania <i>Adena 2014</i>	Założenie konserwatywne dla G-Clb  Założenie, że terapie G-Clb i R-Clb mają podobny wpływ na jakość życia chorych  Alternatywne źródło danych
<b>Dawkowanie leków w I linii</b>	Rzeczywiste zużycie leków z badań klinicznych	Zużycie leków wynikające z planowego dawkowania	Maksymalne, docelowe zużycie leków generuje najwyższe koszty terapii w danym wariantcie
<b>Koszt leczenia II linii</b>	Terapie w I i II linii nie mogą się powtarzać u jednego chorego	Terapie w I i II linii mogą się powtarzać u jednego chorego	Z uwagi na niepewność oszacowań odsetków leczonych poszczególnymi schematami w II linii, przyjęto, że koszty tego leczenia nie zależą od leczenia I linii
<b>Koszty leczenia objawowego / cykl</b>	Oszacowanie podstawowe	Oszacowanie minimalne: brak kosztów dla płatnika publicznego  Oszacowanie maksymalne: koszty tygodniowe na poziomie miesięcznych	Oszacowanie kosztów leczenia BSC obarczone jest dużą niepewnością, dlatego duży zakres zmienności pozwala oszacować ich znaczenie dla wyniku końcowego analizy
<b>Analiza wielokierunkowa</b>	Wiek wyjściowy, użyteczności, koszty BSC – wartości podstawowe	Pacjenci starsi, z obniżoną użytecznością podczas leczenia G-Clb, nie generujący kosztów BSC podczas progresji  Pacjenci młodszy, z generalnie wyższą użytecznością, generujący wysokie koszty BSC podczas progresji	Zbadano scenariusz pesymistyczny i optymistyczny, aby określić skumulowany wpływ jednoczesnej zmiany wartości kilku parametrów, mających zauważalny wpływ na wartość ICUR





Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;
- II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;
- III. Brak dyskontowania;

████████████████████

████████████████████

████████████████████

- IV. Wyjściowy wiek kohorty – minimum;
- V. Wyjściowy wiek kohorty – maksimum;
- VI. Alternatywna masa ciała i BSA chorych z CLL;
- VII. Model PFS – Weibulla;
- VIII. Model PFS – logarytmiczno-normalny;

██

██

██

- IX. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla G-Clb jak dla R-Clb);
- X. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla R-Clb jak dla G-Clb);
- XI. Indeksy użyteczności – minimum;
- XII. Indeksy użyteczności – maksimum;
- XIII. Indeksy użyteczności – obniżona wartość dla G-Clb;
- XIV. Indeksy użyteczności – PFS dla G-Clb jak dla R-Clb;
- XV. Indeksy użyteczności – wg badania *Adena 2014*;
- XVI. Planowe dawkowanie leków w I linii leczenia CLL;
- XVII. Koszty leczenia II linii po R-Clb i po Clb jak dla G-Clb;
- XVIII. Brak kosztów BSC;
- XIX. Tygodniowe koszty BSC na poziomie miesięcznych;
- XX. Jednocześnie założenia wariantów VIII, XIX, XXIV;
- XXI. Jednocześnie założenia wariantów VII, XXI, XXV.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania G-Clb ze schematami R-Clb i Clb przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 1.6.2 Wyniki analizy wrażliwości

### 1.6.2.1 G-Clb vs R-Clb

#### 1.6.2.1.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.6.2.1.1.1 Wyniki dla danych z 1. etapu badania CLL11

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla wariantu bez RSS i danych z 1. etapu badania CLL11, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych;
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności;
- cen zbytu netto produktu GAZYVARO® 1 000 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 107. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS, 1. etap badania CLL11).

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	█	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	G-Clb	████████	3,9439	████████	0,8118	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,1321					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	G-Clb	████████	4,9551	████████	1,1598	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,7953					
III. Dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0%	G-Clb	████████	4,9551	████████	1,1598	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,7953					
████████	G-Clb	████████	3,7558	████████	0,6869	████████	████████	████████

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
[REDACTED]	R-Clb	[REDACTED]	3,0689					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,0880	[REDACTED]	0,8348	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	R-Clb	[REDACTED]	3,2532					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,2463	[REDACTED]	0,9286	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	R-Clb	[REDACTED]	3,3177					
IV. Wyjściowy wiek kohorty – minimum	G-Clb	[REDACTED]	4,2277	[REDACTED]	0,9188	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3088					
V. Wyjściowy wiek kohorty – maksimum	G-Clb	[REDACTED]	4,0738	[REDACTED]	0,8321	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,2416					
VI. Alternatywna masa ciała i BSA chorych z CLL	G-Clb	[REDACTED]	4,2012	[REDACTED]	0,8975	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3037					
VII. Model PFS – Weibulla	G-Clb	[REDACTED]	3,8437	[REDACTED]	0,6053	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,2384					
VIII. Model PFS – logarytmiczno-normalny	G-Clb	[REDACTED]	4,3769	[REDACTED]	1,0577	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3192					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,1869	[REDACTED]	0,9119	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	R-Clb	[REDACTED]	3,2750					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,1464	[REDACTED]	0,9410	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	R-Clb	[REDACTED]	3,2054					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,3166	[REDACTED]	0,9385	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	R-Clb	[REDACTED]	3,3782					
IX. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla G-Clb jak dla R-Clb)	G-Clb	[REDACTED]	4,1965	[REDACTED]	0,8927	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3037					

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena pro-gowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
X. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla R-Clb jak dla G-Clb)	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8927	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3085					
XI. Indeksy użyteczności – minimum	G-Clb	████████	3,9607	████████	0,9089	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,0518					
XII. Indeksy użyteczności – maksimum	G-Clb	████████	4,3173	████████	0,8789	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,4384					
XIII. Indeksy użyteczności – obniżona wartość dla G-Clb	G-Clb	████████	4,1609	████████	0,8572	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XIV. Indeksy użyteczności – PFS dla G-Clb jak dla R-Clb	G-Clb	████████	4,2092	████████	0,9055	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XV. Indeksy użyteczności – wg badania Adena 2014	G-Clb	████████	4,2709	████████	0,8885	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3824					
XVI. Planowe dawkowanie leków w I linii leczenia CLL	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XVII. Koszty leczenia II linii po R-Clb i po Clb jak dla G-Clb	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XVIII. Brak kosztów BSC	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XIX. Tygodniowe koszty BSC na poziomie miesięcznych	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XX. Jednocześnie założenia wariantów VIII, XIX, XXIV	G-Clb	████████	4,0335	████████	0,7919	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2416					
XXI. Jednocześnie założenia wariantów VII, XXI, XXV	G-Clb	████████	4,2982	████████	0,9105	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3876					

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, zastosowanie schematu G-Clb zamiast R-Clb wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Najwyższy koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [redacted] i jest wyraźnie poniżej obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

#### 1.6.2.1.1.2 Wyniki dla danych z 2. etapu badania CLL11

Analogicznie, poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-żyteczności dla wariantu bez RSS i danych z 2. etapu badania CLL11, prezentując całkowite koszty porównywanych strategii i koszty inkrementalne, efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efekty inkrementalne, inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności oraz ceny zbytu netto produktu GAZYVARO® 1 000 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

Tabela 108. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS, 2. etap badania CLL11).

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	G-Clb	[redacted]	4,1729	[redacted]	0,9101	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,2629					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	G-Clb	[redacted]	3,9185	[redacted]	0,8244	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,0942					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9177	[redacted]	1,1719	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,7457					
III. Dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9177	[redacted]	1,1719	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,7457					
[redacted]	G-Clb	[redacted]	3,7354	[redacted]	0,7025	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,0329					
[redacted]	G-Clb	[redacted]	4,0622	[redacted]	0,8487	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,2135					
[redacted]	G-Clb	[redacted]	4,2167	[redacted]	0,9403	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,2764					
IV. Wyjściowy wiek kohorty – minimum	G-Clb	[redacted]	4,1998	[redacted]	0,9341	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,2657					
V. Wyjściowy wiek	G-Clb	[redacted]	4,0440	[redacted]	0,8275	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
kohorty – maksimum	R-Clb	████████	3,2165					
VI. Alternatywna masa ciała i BSA chorych z CLL	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
VII. Model PFS – Weibulla	G-Clb	████████	3,8002	████████	0,6080	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,1922					
VIII. Model PFS – logarytmiczno-normalny	G-Clb	████████	4,4189	████████	1,1365	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2824					
████████	G-Clb	████████	4,1158	████████	0,9525	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,1633					
████████	G-Clb	████████	4,1158	████████	0,9525	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,1633					
████████	G-Clb	████████	4,2855	████████	0,9517	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3338					
IX. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla G-Clb jak dla R-Clb)	G-Clb	████████	4,1683	████████	0,9054	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
X. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla R-Clb jak dla G-Clb)	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9054	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2675					
XI. Indeksy użyteczności – minimum	G-Clb	████████	3,9314	████████	0,9194	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,0120					
XII. Indeksy użyteczności – maksimum	G-Clb	████████	4,2900	████████	0,8927	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3973					
XIII. Indeksy użytecz-	G-Clb	████████	4,1329	████████	0,8701	████████	████████	████████

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena pro-gowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
ności – obniżona wartość dla G-Clb	R-Clb	████████	3,2629					
XIV. Indeksy użyteczności – PFS dla G-Clb jak dla R-Clb	G-Clb	████████	4,1809	████████	0,9181	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
XV. Indeksy użyteczności – wg badania Adena 2014	G-Clb	████████	4,2431	████████	0,9018	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3414					
XVI. Planowe dawkowanie leków w I linii leczenia CLL	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
XVII. Koszty leczenia II linii po R-Clb i po Clb jak dla G-Clb	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
XVIII. Brak kosztów BSC	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
XIX. Tygodniowe koszty BSC na poziomie miesięcznych	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
XX. Jednocześnie założenia wariantów VIII, XIX, XXIV	G-Clb	████████	4,0040	████████	0,7875	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2165					
XXI. Jednocześnie założenia wariantów VII, XXI, XXV	G-Clb	████████	4,2708	████████	0,9265	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3443					

████████		████████						
████████		████████						
████████		████████						
████████		████████						
████████		████████						
████████		████████						
████████		████████						
████████		████████						

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

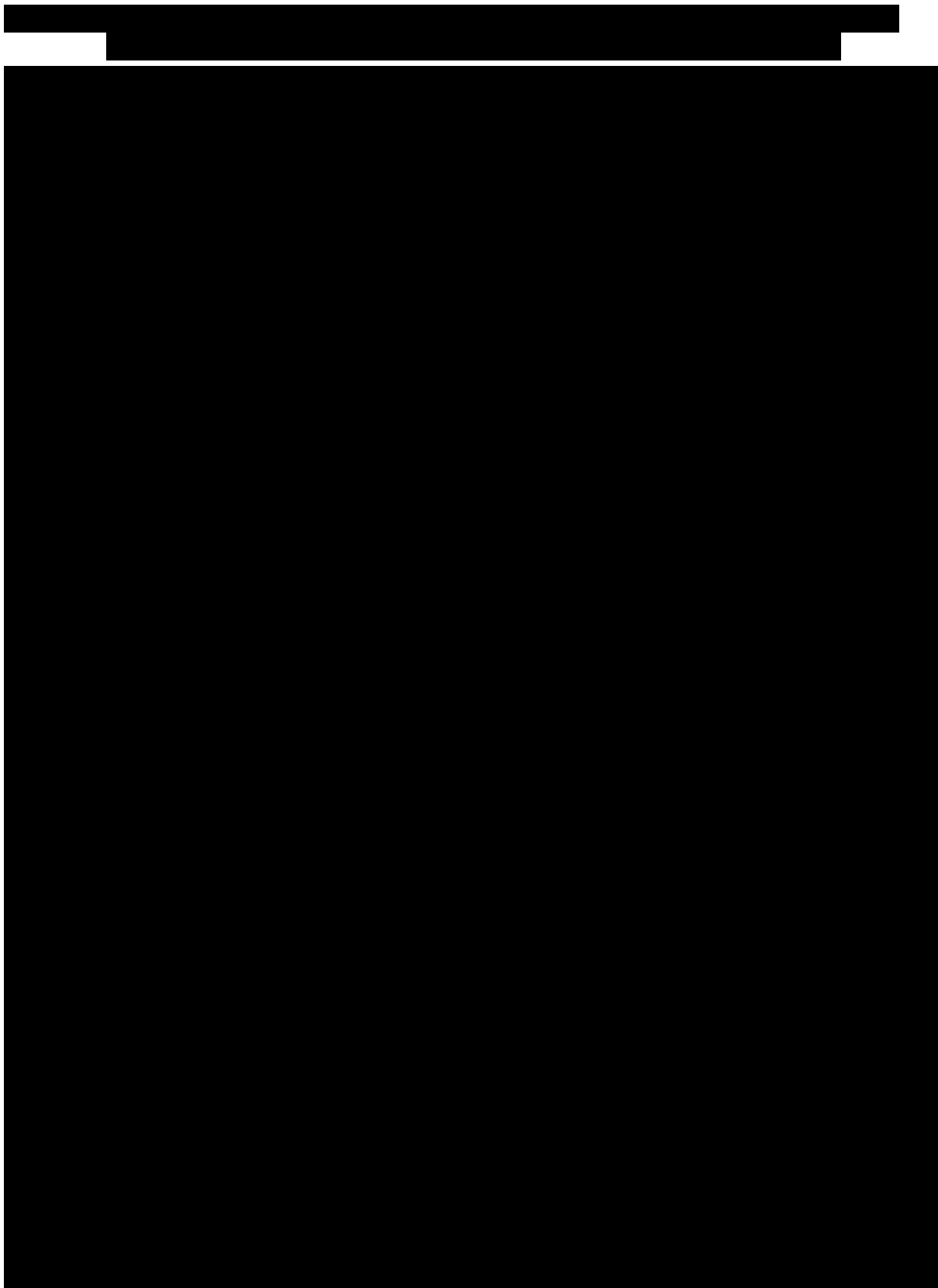
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]



W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, zastosowanie schematu G-Clb zamiast R-Clb wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym. [redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Najwyższy koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [redacted] i jest wyraźnie poniżej obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

### 1.6.2.1.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

#### 1.6.2.1.2.1 Wyniki dla danych z 1. etapu badania CLL11

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-żyteczności dla wariantu z RSS i danych z 1. etapu badania CLL11, z wyszczególnieniem całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych, efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego, inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności, a także cen zbytu netto produktu GAZYVARO® 1 000 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 109. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: G-Clb vs R-Clb (z RSS, 1. etap badania CLL11).

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	G-Clb	[redacted]	4,2012	[redacted]	0,8975	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,3037	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	G-Clb	[redacted]	3,9439	[redacted]	0,8118	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,1321	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9551	[redacted]	1,1598	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,7953	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III. Dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9551	[redacted]	1,1598	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,7953	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	G-Clb	[redacted]	3,7558	[redacted]	0,6869	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,0689	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena pro-gowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,0880	[REDACTED]	0,8348	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,2532					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,2463	[REDACTED]	0,9286	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3177					
IV. Wyjściowy wiek kohorty – minimum	G-Clb	[REDACTED]	4,2277	[REDACTED]	0,9188	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3088					
V. Wyjściowy wiek kohorty – maksimum	G-Clb	[REDACTED]	4,0738	[REDACTED]	0,8321	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,2416					
VI. Alternatywna masa ciała i BSA chorych z CLL	G-Clb	[REDACTED]	4,2012	[REDACTED]	0,8975	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3037					
VII. Model PFS – Weibulla	G-Clb	[REDACTED]	3,8437	[REDACTED]	0,6053	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,2384					
VIII. Model PFS – logarytmiczno-normalny	G-Clb	[REDACTED]	4,3769	[REDACTED]	1,0577	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3192					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,1869	[REDACTED]	0,9119	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,2750					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,1464	[REDACTED]	0,9410	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,2054					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,3166	[REDACTED]	0,9385	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3782					
IX. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla G-Clb jak dla R-Clb)	G-Clb	[REDACTED]	4,1965	[REDACTED]	0,8927	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	R-Clb	[REDACTED]	3,3037					

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
X. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla R-Clb jak dla G-Clb)	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8927	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3085					
XI. Indeksy użyteczności – minimum	G-Clb	████████	3,9607	████████	0,9089	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,0518					
XII. Indeksy użyteczności – maksimum	G-Clb	████████	4,3173	████████	0,8789	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,4384					
XIII. Indeksy użyteczności – obniżona wartość dla G-Clb	G-Clb	████████	4,1609	████████	0,8572	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XIV. Indeksy użyteczności – PFS dla G-Clb jak dla R-Clb	G-Clb	████████	4,2092	████████	0,9055	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XV. Indeksy użyteczności – wg badania Adena 2014	G-Clb	████████	4,2709	████████	0,8885	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3824					
XVI. Planowe dawkowanie leków w I linii leczenia CLL	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XVII. Koszty leczenia II linii po R-Clb i po Clb jak dla G-Clb	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XVIII. Brak kosztów BSC	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XIX. Tygodniowe koszty BSC na poziomie miesięcznych	G-Clb	████████	4,2012	████████	0,8975	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3037					
XX. Jednocześnie założenia wariantów VIII, XIX, XXIV	G-Clb	████████	4,0335	████████	0,7919	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2416					
XXI. Jednocześnie założenia wariantów VII, XXI, XXV	G-Clb	████████	4,2982	████████	0,9105	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3876					

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Najwyższy koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [redacted] i jest poniżej obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

#### 1.6.2.1.2.2 Wyniki dla danych z 2. etapu badania CLL11

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla wariantu z RSS i danych z 2. etapu badania CLL11, prezentując całkowite koszty porównywanych strategii i koszty inkrementalne, efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efekty inkrementalne, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności oraz ceny zbytu netto produktu GAZYVARO® 1 000 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

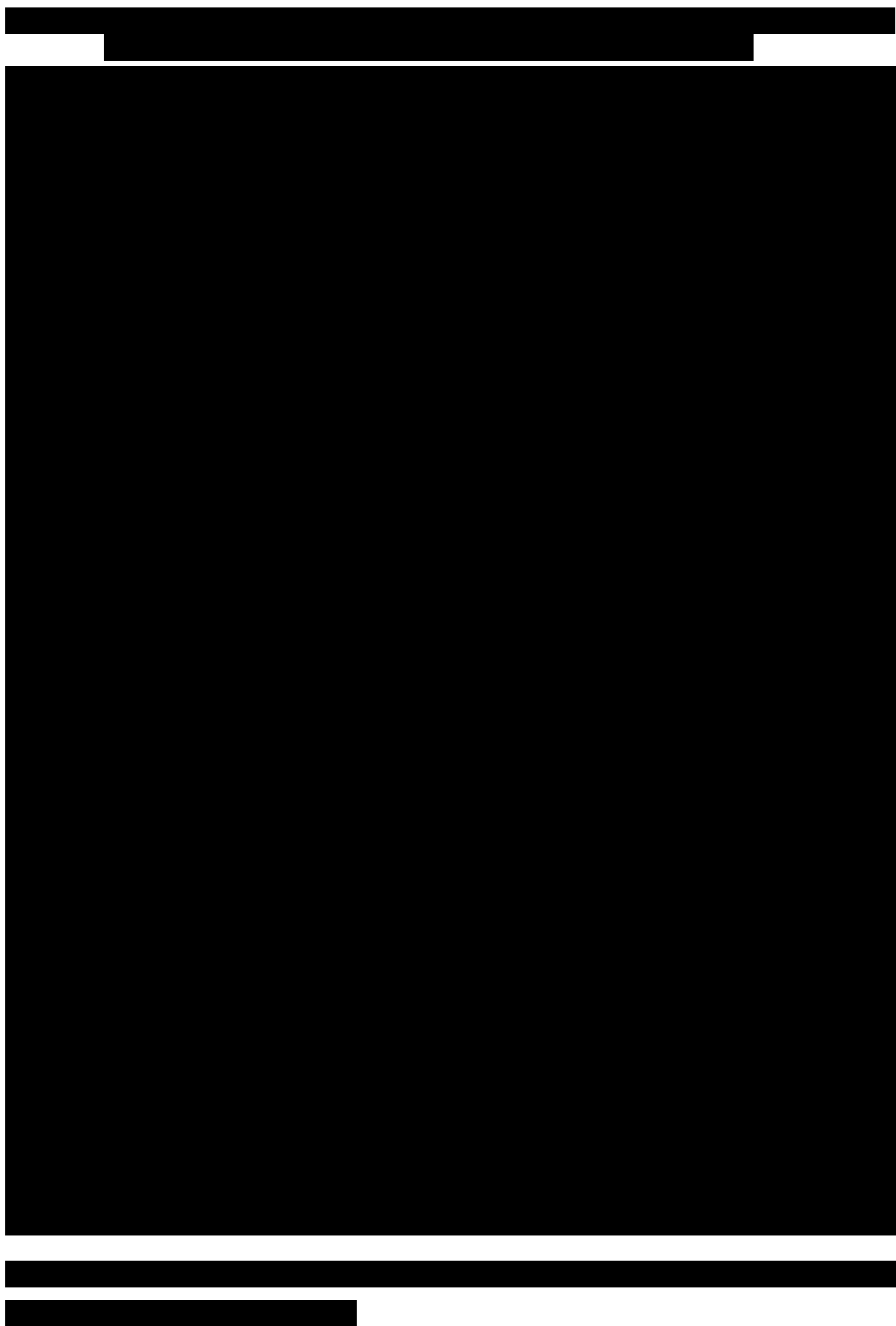
Tabela 110. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (z RSS, 2. etapu badania CLL11).

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	G-Clb	[redacted]	4,1729	[redacted]	0,9101	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,2629	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	G-Clb	[redacted]	3,9185	[redacted]	0,8244	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,0942	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9177	[redacted]	1,1719	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,7457	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III. Dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9177	[redacted]	1,1719	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,7457	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	G-Clb	[redacted]	3,7354	[redacted]	0,7025	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,0329	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	G-Clb	[redacted]	4,0622	[redacted]	0,8487	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,2135	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	G-Clb	[redacted]	4,2167	[redacted]	0,9403	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	R-Clb	[redacted]	3,2764	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena pro-gowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
IV. Wyjściowy wiek kohorty – minimum	G-Clb	████████	4,1998	████████	0,9341	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2657					
V. Wyjściowy wiek kohorty – maksimum	G-Clb	████████	4,0440	████████	0,8275	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2165					
VI. Alternatywna masa ciała i BSA chorych z CLL	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9101	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
VII. Model PFS – Weibulla	G-Clb	████████	3,8002	████████	0,6080	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,1922					
VIII. Model PFS – logarytmiczno-normalny	G-Clb	████████	4,4189	████████	1,1365	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2824					
████████	G-Clb	████████	4,1543	████████	0,9066	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2478					
████████	G-Clb	████████	4,1158	████████	0,9525	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,1633					
████████	G-Clb	████████	4,2855	████████	0,9517	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,3338					
IX. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla G-Clb jak dla R-Clb)	G-Clb	████████	4,1683	████████	0,9054	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2629					
X. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla R-Clb jak dla G-Clb)	G-Clb	████████	4,1729	████████	0,9054	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,2675					
XI. Indeksy użyteczności – minimum	G-Clb	████████	3,9314	████████	0,9194	████████	████████	████████
	R-Clb	████████	3,0120					







[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Najwyższy koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [redacted] i jest poniżej obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

### 1.6.2.2 G-Clb vs Clb

#### 1.6.2.2.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla wariantu bez RSS i danych z 1. etapu badania *CLL11*, z wyszczególnieniem całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych, efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego, inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, a także cen zbytu netto produktu GAZYVARO® 1 000 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 111. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs Clb (bez RSS, 1. etap badania *CLL11*).

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	G-Clb	[redacted]	4,2012	[redacted]	1,3395	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,8617					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	G-Clb	[redacted]	3,9439	[redacted]	1,2263	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,7176					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9551	[redacted]	1,6805	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	3,2746					
III. Dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9551	[redacted]	1,6805	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	3,2746					
[redacted]	G-Clb	[redacted]	3,7558	[redacted]	1,0925	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,6633					

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena pro-gowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,0880	[REDACTED]	1,2694	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8186					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,2463	[REDACTED]	1,3727	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8737					
IV. Wyjściowy wiek kohorty – minimum	G-Clb	[REDACTED]	4,2277	[REDACTED]	1,3658	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8619					
V. Wyjściowy wiek kohorty – maksimum	G-Clb	[REDACTED]	4,0738	[REDACTED]	1,2135	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8603					
VI. Alternatywna masa ciała i BSA chorych z CLL	G-Clb	[REDACTED]	4,2012	[REDACTED]	1,3395	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8617					
VII. Model PFS – Weibulla	G-Clb	[REDACTED]	3,8437	[REDACTED]	1,0499	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,7938					
VIII. Model PFS – logarytmiczno-normalny	G-Clb	[REDACTED]	4,3769	[REDACTED]	1,5314	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8455					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,1869	[REDACTED]	1,2285	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,9584					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,1464	[REDACTED]	1,3985	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,7478					
[REDACTED]	G-Clb	[REDACTED]	4,3166	[REDACTED]	1,4185	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8982					
IX. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla G-Clb jak dla R-Clb)	G-Clb	[REDACTED]	4,1965	[REDACTED]	1,3348	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Clb	[REDACTED]	2,8617					

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena pro-gowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
X. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla R-Clb jak dla G-Clb)	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XI. Indeksy użyteczności – minimum	G-Clb	████████	3,9607	████████	1,3375	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,6232					
XII. Indeksy użyteczności – maksimum	G-Clb	████████	4,3173	████████	1,3271	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,9902					
XIII. Indeksy użyteczności – obniżona wartość dla G-Clb	G-Clb	████████	4,1609	████████	1,2992	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XIV. Indeksy użyteczności – PFS dla G-Clb jak dla R-Clb	G-Clb	████████	4,2092	████████	1,3475	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XV. Indeksy użyteczności – wg badania Adena 2014	G-Clb	████████	4,2709	████████	1,3474	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,9235					
XVI. Planowe dawkowanie leków w I linii leczenia CLL	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XVII. Koszty leczenia II linii po R-Clb i po Clb jak dla G-Clb	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XVIII. Brak kosztów BSC	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XIX. Tygodniowe koszty BSC na poziomie miesięcznych	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XX. Jednocześnie założenia wariantów VIII, XIX, XXIV	G-Clb	████████	4,0335	████████	1,1732	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8603					
XXI. Jednocześnie założenia wariantów VII, XXI, XXV	G-Clb	████████	4,2982	████████	1,3745	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,9236					





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Najwyższy koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [redacted] i jest poniżej obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

#### 1.6.2.2.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-żyteczności dla wariantu z RSS i danych z 1. etapu badania *CLL11*, z wyszczególnieniem całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych, efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego, inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności, a także cen zbytu netto produktu GAZYVARO® 1 000 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

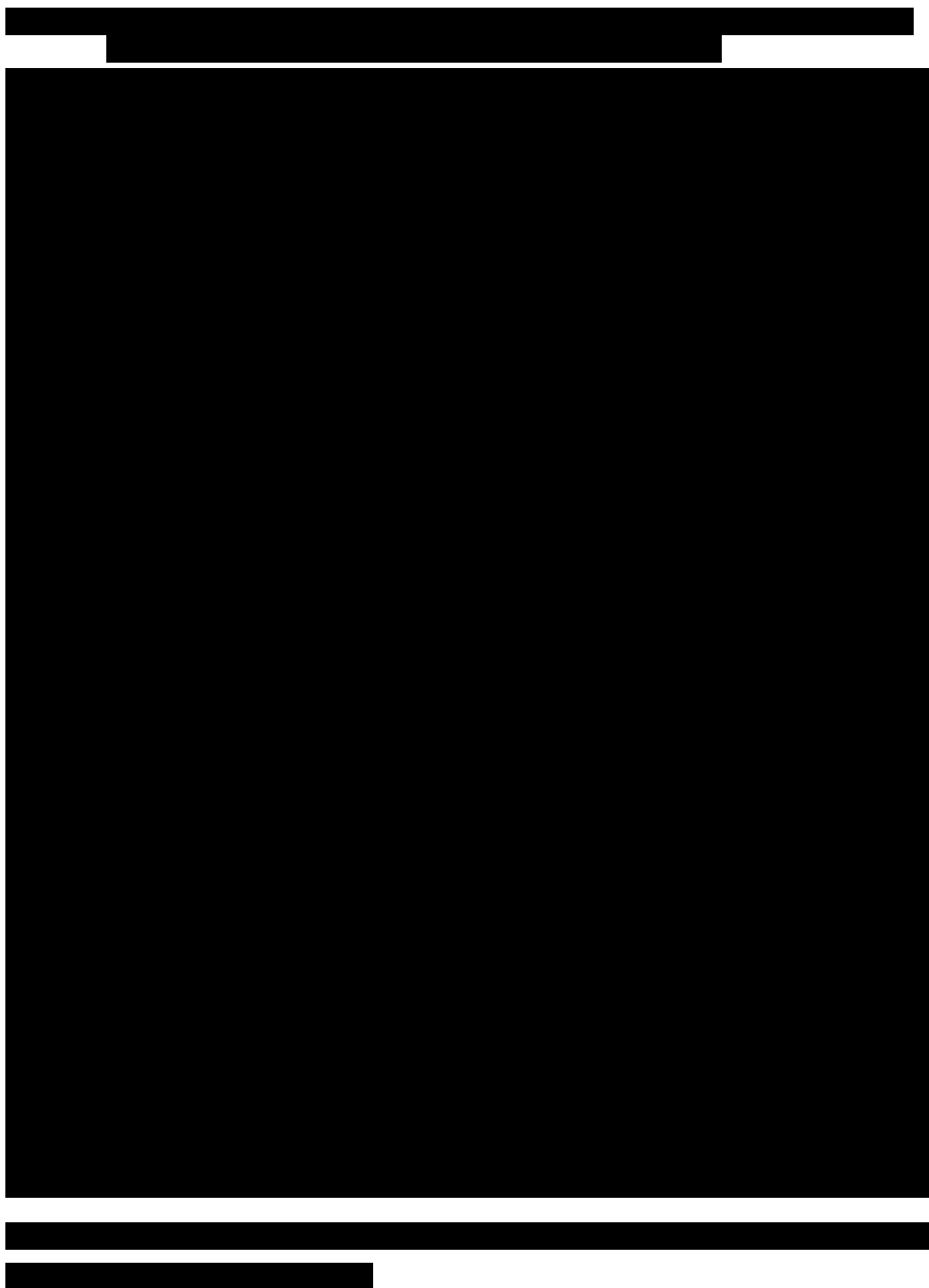
Tabela 112. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: G-Clb vs Clb (z RSS, 1. etap badania *CLL11*).

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	G-Clb	[redacted]	4,2012	[redacted]	1,3395	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,8617					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	G-Clb	[redacted]	3,9439	[redacted]	1,2263	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,7176					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9551	[redacted]	1,6805	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	3,2746					
III. Dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0%	G-Clb	[redacted]	4,9551	[redacted]	1,6805	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	3,2746					
[redacted]	G-Clb	[redacted]	3,7558	[redacted]	1,0925	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,6633					
[redacted]	G-Clb	[redacted]	4,0880	[redacted]	1,2694	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,8186					
[redacted]	G-Clb	[redacted]	4,2463	[redacted]	1,3727	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Clb	[redacted]	2,8737					
IV. Wyjściowy wiek	G-Clb	[redacted]	4,2277	[redacted]	1,3658	[redacted]	[redacted]	[redacted]

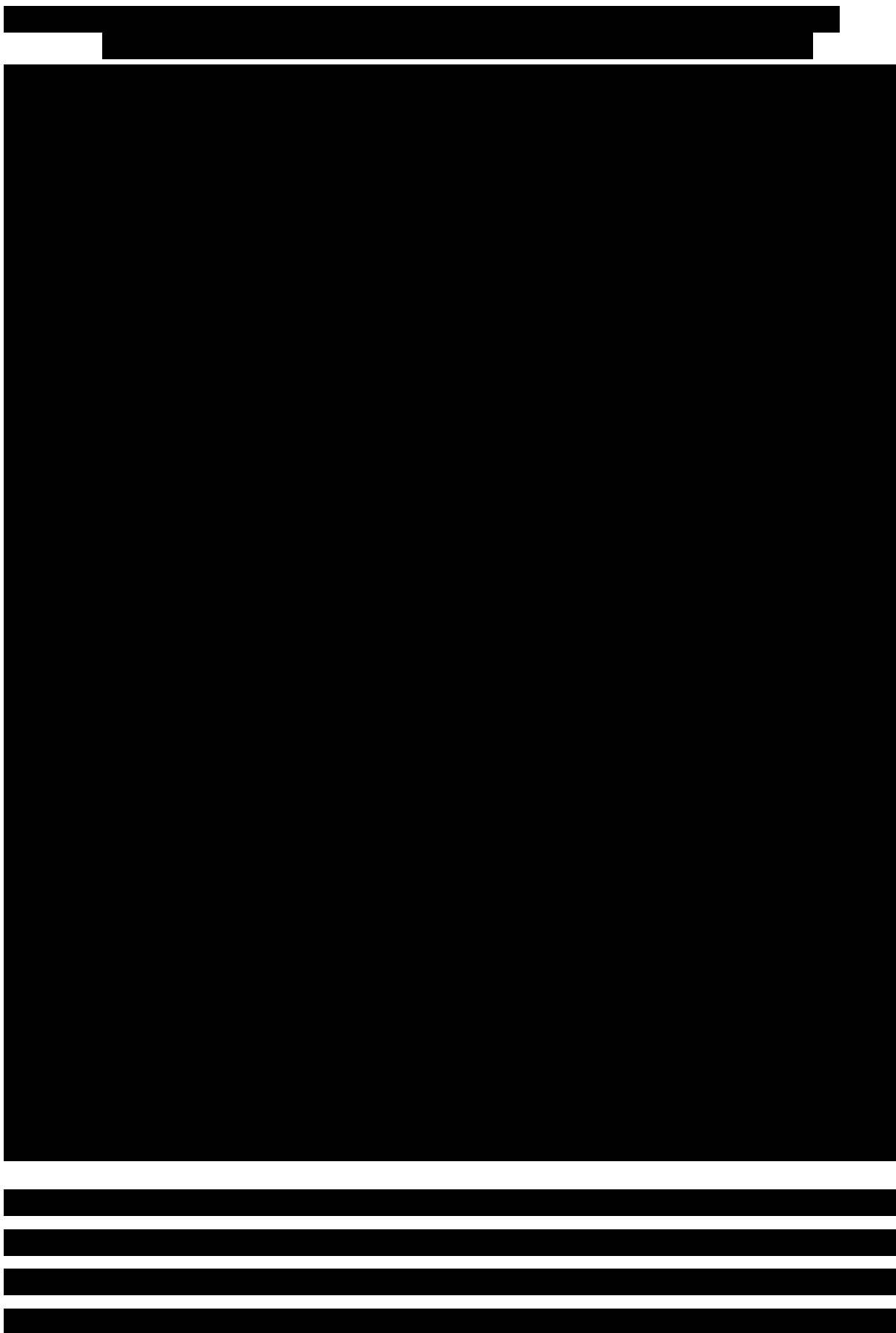
Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
kohorty – minimum	Clb	████████	2,8619					
V. Wyjściowy wiek kohorty – maksimum	G-Clb	████████	4,0738	████████	1,2135	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8603					
VI. Alternatywna masa ciała i BSA chorych z CLL	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
VII. Model PFS – Weibulla	G-Clb	████████	3,8437	████████	1,0499	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,7938					
VIII. Model PFS – logarytmiczno-normalny	G-Clb	████████	4,3769	████████	1,5314	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8455					
██████████	G-Clb	████████	4,1869	████████	1,2285	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,9584					
██████████	G-Clb	████████	4,1464	████████	1,3985	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,7478					
██████████	G-Clb	████████	4,3166	████████	1,4185	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8982					
IX. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla G-Clb jak dla R-Clb)	G-Clb	████████	4,1965	████████	1,3348	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
X. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją (dla R-Clb jak dla G-Clb)	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XI. Indeksy użyteczności – minimum	G-Clb	████████	3,9607	████████	1,3375	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,6232					
XII. Indeksy użytecz-	G-Clb	████████	4,3173	████████	1,3271	████████	████████	████████

Wariant	Strategia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
ności – maksimum	Clb	████████	2,9902					
XIII. Indeksy użyteczności – obniżona wartość dla G-Clb	G-Clb	████████	4,1609	████████	1,2992	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XIV. Indeksy użyteczności – PFS dla G-Clb jak dla R-Clb	G-Clb	████████	4,2092	████████	1,3475	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XV. Indeksy użyteczności – wg badania Adena 2014	G-Clb	████████	4,2709	████████	1,3474	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,9235					
XVI. Planowe dawkowanie leków w I linii leczenia CLL	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XVII. Koszty leczenia II linii po R-Clb i po Clb jak dla G-Clb	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XVIII. Brak kosztów BSC	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XIX. Tygodniowe koszty BSC na poziomie miesięcznych	G-Clb	████████	4,2012	████████	1,3395	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8617					
XX. Jednocześnie założenia wariantów VIII, XIX, XXIV	G-Clb	████████	4,0335	████████	1,1732	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,8603					
XXI. Jednocześnie założenia wariantów VII, XXI, XXV	G-Clb	████████	4,2982	████████	1,3745	████████	████████	████████
	Clb	████████	2,9236					

████████								
████████								
████████								
████████								
████████								
████████								







[Redacted text block]

[Redacted text block]

██  
██  
██

Najwyższy koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi ██████████ i jest poniżej obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

## 1.7 Analiza kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia

### 1.7.1 Wyniki analizy kosztów-efektywności (G-Clb vs R-Clb)

Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania schematów G-Clb i R-Clb w populacji docelowej chorych z CLL przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na warianty odpowiadające dwóm etapom badania *Goede* 2014, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, które w niniejszej analizie są tożsame (PPP+P = PPP).

#### 1.7.1.1 Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii R-Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

Tabela 113. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [lata]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
<b>1. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	5,9576	████████	0,9443	████████
R-Clb	████████	5,0132			
<b>2. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	5,9310	████████	0,9692	████████
R-Clb	████████	4,9618			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nie uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi ██████████

#### 1.7.1.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii R-Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

Tabela 114. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs R-Clb (z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [lata]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
<b>1. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	5,9576	████████	0,9443	████████
R-Clb	████████	5,0132			
<b>2. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	5,9310	████████	0,9692	████████
R-Clb	████████	4,9618			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi ██████████

### 1.7.2 Wyniki analizy kosztów-efektywności (G-Clb vs Clb)

Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania schematów G-Clb i Clb w populacji docelowej chorych z CLL przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w wariantach odpowiadającym 1. etapowi badania Goede 2014, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, które w niniejszej analizie są tożsame (PPP+P = PPP).

#### 1.7.2.1 Analiza bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub sam chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

Tabela 115. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs Clb (bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [lata]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
<b>1. etap badania CLL11</b>					
G-Clb	████████	5,9576	████████	1,5165	████████
Clb	████████	4,4410			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nieuwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]

### 1.7.2.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego obinutuzumab + chlorambucyl lub sam chlorambucyl w ramach I linii leczenia CLL, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia terapii Clb schematem G-Clb oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

Tabela 116. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs Clb (z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [lata]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
<b>1. etap badania CLL11</b>					
<b>G-Clb</b>	[REDACTED]	5,9576	[REDACTED]	1,5165	[REDACTED]
<b>R-Clb</b>	[REDACTED]	4,4410			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]

## 1.8 Dyskusja

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest nowotworem z dojrzałych morfologicznie limfocytów, który dotyczy głównie osób w wieku powyżej 70 lat i indywidualnie może przybierać zróżnicowany przebieg. U pacjentów z grup niskiego ryzyka często przebiega bezobjawowo i wymaga jedynie zastosowania strategii „czekaj i obserwuj”, a u innych chorych, ze względu na zaawansowanie w momencie rozpoznania i agresywny przebieg, konieczne staje się szybkie wdrożenie leczenia. Często dotyczy to osób w podeszłym wieku, u których, pomimo iż stanowią większości populacji chorych na CLL, obecnie możliwości leczenia są ograniczone z powodu licznych chorób współistniejących, a dostępne farmakoterapie pierwszego rzutu nie wpływają istotnie na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia.

Celem niniejszego raportu była ocena kosztów efektywności obinutuzumabu podawanego w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczonej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. W tak zdefiniowanej populacji chorych komparatorami dla ocenianego leczenia były chlorambucyl podawany w monoterapii, stanowiący alternatywę dla schematów z udziałem fludarabiny, lub w skojarzeniu z rytuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym o podobnym działaniu jak obinutuzumab.

Populacja rozważana w analizie jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym (Rozdział 3.1). Analizę ekonomiczną produktu leczniczego GAZYVARO® wykonano w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę centralny model Markowa, zweryfikowany przez brytyjską agencję NICE i zmodyfikowany względem wskazówek zespołu EGR (Hoyle 2014). W modelu wyróżniono standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po progresji choroby – PPS, zgon), przy czym stany PFS podzielono dodatkowo na okresy w trakcie i po zakończeniu aktywnego leczenia. Zastosowany podział był uzasadniony faktem, że każdy z rozważanych schematów leczenia ma przewidzianą maksymalną liczbę 6 cykli leczenia i zgodnie z wynikami badania Goede 2014, u istotnego odsetka chorych po zakończeniu leczenia progresja nie występuje od razu. Innym argumentem przemawiającym za zróżnicowaniem okresów aktywnego i objawowego leczenia są przesłanki wskazujące na różnice w użyteczności podczas oraz po aktywnej terapii (Kosmas 2014, Shingler 2014). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za mocną stroną analizy ekonomicznej należy uznać wykorzystanie poprawnie zaprojektowanego, randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy (*Goede 2014*) jako źródła oszacowań najważniejszych parametrów modelu – krzywych przeżycia bez progresji (PFS), prawdopodobieństwa zgonu w stanie PFS oraz wyjściowej charakterystyki demograficznej kohorty. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności pochodzące z modelu centralnego, które z pewnymi ograniczeniami zostały zaakceptowane przez zespół ERG (Hoyle 2014). Wskazane zmiany zostały wprowadzone w niniejszej analizie.

W analizie ekonomicznej uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Oprócz podstawowych, ocenianych schematów leczenia stosowanych w I linii (G-Clb, R-Clb, Clb), w modelu przyjęto także koszty leczenia II linii, którego rodzaj oraz częstość stosowania określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych. Wyróżnione w modelu kategorie kosztów objęły

[REDACTED]

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

Rzeczywiste zużycie leków w I linii leczenia CLL oraz odsetki chorych kontynuujących kolejne cykle terapii zostały zaczerpnięte z modelu centralnego, w którym zawarte są niepublikowane dane z badania Goede 2014.

Substancje czynne stosowane w schematach chemioterapii CLL są finansowane ze środków budżetowych w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii. Ich koszty obliczano w oparciu o wysokość limitu finansowania refundowanych preparatów, umieszczonych w „Wykazie refundowa-

nych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” w katalogu C oraz A1 oraz komunikaty NFZ dotyczące kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (MZ 19/12/2014, NFZ 19/12/2014). W analizie koszty jednostkowe leków w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, obok propozycji RSS dla obinutuzumabu i obowiązującej umowy RSS dla rytuksymabu, przyjęto w oparciu o rzeczywiste dane z komunikatów NFZ, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka – zgodnie z wyceną z obwieszczenia MZ (MZ 19/12/2014). Wariant, w którym ceny jednostkowe leków oszacowano na podstawie oficjalnych cen opublikowanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w dniu 19 grudnia 2014 roku jest w raporcie rozumiany jako wariant bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) – dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED] Horyzont czasowy został określony na podstawie modelu centralnego, a wartość [REDACTED] została uznana jako poprawna w ocenie zespołu ERG (Hoyle 2014). [REDACTED]

Uzyskane w analizie kosztów użyteczności wyniki, w przypadku obu przeprowadzonych porównań (G-Clb vs R-Clb i G-Clb vs Clb) wskazują na kosztową efektywność schematu z udziałem obinutuzumabu

w rozważanej populacji docelowej. W przypadku braku uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, był równy [REDACTED]

Natomiast uwzględniając rzeczywiste koszty wszystkich rozważanych leków (wariant z RSS), koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu R-Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL wyniósł [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki te wskazują na istotne różnice w koszcie jednostkowym rytuksymabu, z i bez uwzględnienie RSS. W każdym z 4 rozważanych głównych wariantów, w analizie wrażliwości wykazano, że zastosowanie schematu G-Clb zamiast R-Clb wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Najwyższy uzyskany w analizie wrażliwości koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDACTED] i jest poniżej obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

Z kolei koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL, przy nieuwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka wynosi [REDACTED]. Natomiast przyjęcie kosztów rzeczywistych ocenianych terapii, powoduje, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastąpienia schematu Clb przez terapię z udziałem produktu GAZYVARO® w ramach I linii leczenia CLL rośnie jedynie do [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku tego porównania, również w każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, zastosowanie schematu G-Clb zamiast Clb wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Najwyższy oszacowany

koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi ██████████, jednak jest on niższy od obowiązującego progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY.

W Wielkiej Brytanii obinutuzumab w porównaniu z innymi dostępnymi strategiami leczenia chorych z CLL jest skuteczniejszy, ale również droższy (*NICE 2014*). Wyniki analizy *Veenstra 2014 i Reyes 2014* sugerują, że terapia chorych z CLL obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem jest prawdopodobnie kosztowo-efektywna w porównaniu z leczeniem za pomocą rytuksymabu z chlorambucylem (89% prawdopodobieństwa). W analizie *Walzer 2013a* wykazano, że stosowanie terapii obinutuzumab + chlorambucyl niesie ze sobą duże korzyści dla chorych z CLL i jest kosztowo-efektowna w porównaniu z aktualnie stosowanym standardem (rytuksymab + chlorambucyl, chlorambucyl). Celem modelu *Walzer 2013b* była analiza wpływu zastosowania terapii obinutuzumab + chlorambucyl u chorych z CLL na koszt dalszych linii leczenia. W analizę *Walzer 2013b* wzięto pod uwagę, że terapia obinutuzumab + chlorambucyl powoduje zmniejszenie liczby chorych opornych na leczenie w porównaniu z terapią chlorambucylem i rytuksymabem oraz informacje o udziale rynkowym obinutuzumabu, ofatumumabu, rytuksymabu, chlorambucylu i bendamustyny w Kanadzie i Niemczech.

Podsumowując, w żadnym wariantcie obliczeniowym nie zaobserwowano przekroczenia progowej wartości kosztów-użyteczności przez wskaźnik ICUR. W wykonanej dodatkowo analizie kosztów-efektywności, uzyskane wartości wskaźnika ICER [zł/LYG] były jeszcze niższe, niż odpowiadające im wartości ICUR [zł/QALY]. Zatem można stwierdzić, że przy proponowanych warunkach cenowych, produkt GAZYVARO® jest technologią kosztowo efektywną w warunkach polskich, nawet przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, a także przy jednoczesnym konserwatywnym założeniu kosztów rzeczywistych pozostałych uwzględnionych leków.

### 1.9 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

## 2. Piśmiennictwo

- Adena 2014** Adena M, Houltram J, Mulligan SP, Todd C, Malanos G. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. *Pharmacoeconomics* 2014; 32(2):193-207.
- Aestimo 2014a** Kaczor M, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. GAZYVARO® (obinutuzumab) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2014.
- Aestimo 2014b** Kaczor M, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. GAZYVARO® (obinutuzumab) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2014.
- Aestimo 2014d** Kaczor M, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. GAZYVARO® (obinutuzumab) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0, Kraków 2014.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- BA CLL 2014** Aestimo s.c. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce - badanie ankietowe. Kraków 2014 r.
- Beusterien 2010** Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: A cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8.
- Bouvet 2013** Bouvet E, Borel C, Obéric L, Compaci G, Cazin B, Michallet A-S, Laurent G, Ysebaert L. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2013;98(1):65-70. doi:10.3324/haematol.2012.070755.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 2002; 22(4): 290-308.
- Catovsky 2007** Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
- ChPL GAZYVARO 2014** 20/08/2014 GAZYVARO -EMA/H/C/002799 - Charakterystyka produktu leczniczego Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf) Data ostatniego dostępu: 25.11.2014 r.
- ChPL Leukeran 2013** Grudzień 2013, charakterystyka produktu leczniczego Leukeran 2 mg, tabletki powleka- ne. Dostępne online pod adresem: [http://leki.urpl.gov.pl/files/18\\_Leukeran\\_2mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Leukeran_2mg.pdf) Data ostatniego dostępu: 25.11.2014.
- ChPL MabThera 2014** 19/11/2014 MabThera-EMA/H/C/000165 -II/0089 – Charakterystyka produktu leczni- czego. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) Data ostatniego dostępu: 25.11.2014 r.

- ChPL Transtec 2010** Transtec 35 µg/h (20 mg), system transdermalny z dnia 13 września 2010 r. Dostępne online pod adresem: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Transtec\\_35.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Transtec_35.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 listopada 2013 r.
- Davies 2009** Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan J, Bramham-Jones S, O'Toole A, Beusterien K. Population preferences for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukemia. Value Health 2009; 12(7):A282.
- Eichhorst 2009 (CLL5)** Eichhorst, B. F., Busch, R., Stilgenbauer, S., Stauch, M., Bergmann, M. A., Rittgen, M., et al. (2009). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood, 114, 3382-3391.
- Ferguson 2008** Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Priaux J. Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukaemia (Poster no PCN79). International Society for Pharmacoeconomic Outcomes Research (ISPOR) 11th Annual European Congress: Athens (Greece), 2008.
- Fischer 2012 (CLL8)** Fischer, K., Bahlo, J., Fink, A.-M., Busch, R., Boettcher, S., Mayer, J., et al. (2012). Extended follow up of the CLL8 protocol, a randomized phase-III trial of the German CLL study group (GCLLSG) comparing fludarabine and cyclophosphamide (FC) to FC plus rituximab (FCR) for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. ASH American Society of Hematology – 54th Annual Meeting.
- Goede 2013** Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy M-S, Wickham N, De Guibert S, Ritgen M, Langerak AW, Bieska G, Engelke A, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: Results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. Leukemia. 2013;27(5):1172-1174.
- Goede 2013a** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, et al. Head-To-Head Comparison Of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) Versus Rituximab Plus Clb In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Co-Existing Medical Conditions (Comorbidities): Final 2. etap Results Of The CLL11 Trial. ASCO Annual Meeting, May 31-June 4, 2013, Chicago, IL.
- Goede 2014** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. The New England journal of medicine. 2014;370(12):1101-1110.
- Goede 2014a** Goede V. et. al. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) after Treatment Failure of Clb Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study. 56 ASH annual meeting, abstract nr 3327.
- Golicki 2010** Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. Pol Arch Med Wewn. 2010 Jul;120(7-8): 276-81.
- GUS 2014** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. M.P.2014.1043
- GUS 2014a** Trwanie życia w 2013 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2014. Opracowanie dostępne na stronie (data dostępu 19.11.2014 r.): <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>



- Hallek 2010 (CLL8)** Hallek, M., Fischer, K., Fingerle-Rowson, G., Fink, A. M., Busch, R., Mayer, J., et al. (2010). Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 1164-74.
- Hancock 2002** Hancock S, Wake B, Hyde C, Doorduyn A. Fludaribine as first line therapy for chronic lymphocytic leukaemia. 2009. A West Midlands Health Technology Assessment Collaboration Report 2002. Birmingham, University of Birmingham.
- Holzner 2001** Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, Kopp M, Dunser M, Mergreiter R, et al. Quality of Life measurement in oncology - a matter of the measurement instrument? *European Journal of Cancer* 2001; 37:2349-2356.
- Hoyle 2014** Hoyle, M., Long, L., Huxley, N., Crathorne, L., Briscoe, S., Rudin, C. Obinutuzumab in combination with Chlorambucil for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: a critique of the submission from Roche. PenTAG, University of Exeter, 2014.
- Kay 2012** Kay NE, Flowers CR, Weiss M, Lamanna N, Flinn IW, Grinblatt D, Kipps TJ, Kozloff M, Lerner S, Sharman J, Yu R, Khan ZM, Street TK, Swern AS, Sullivan KA, Pashos CL. Variation in health-related quality of life by line of therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 120(21).
- Knauf 2007** Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): Results of an International Phase III Study [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:2043.
- Knauf 2009** Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4378-4384.
- Kongnakorn 2014** Kongnakorn T, Sterchele JA, Salvador CG, Getsios D, Mwamburi M. Economic implications of using bendamustine, alemtuzumab, or chlorambucil as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in the US: A cost-effectiveness analysis. *Clin Outcomes Res* 2014; 6(1):141-149.
- Kosmas 2014** Kosmas C, Shingler S, Samanta K, Wiesner C, Moss P, Becker U, Lloyd A. Health State Utilities for Chronic Lymphocytic Leukemia: Importance of Prolonging Progression Free Survival. *Leuk Lymphoma* 2014:1-16.
- KRN 2014** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne on-line: <http://onkologia.org.pl/projekcie/Data> ostatniego dostępu: 26 listopad 2014 rok
- Mucha 2003** Mucha D, Kruczkowska M, Rucińska M, Wojtukiewicz MZ. Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003;2,4:215-220.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 19/12/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.

- NFZ 74/2014** Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 19/12/2014** Informacje z dnia 19.12.2014 r. o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r.  
Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>
- NFZ 73/2013** Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- NFZ 80/2014** Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 81/2014** Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NICE 2014** Leukaemia (chronic lymphocytic) - obinutuzumab (with chlorambucil, 1st line) [ID650]. NICE. Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG451>  
Data ostatniego dostępu: 10.10.2014 r.
- NICE DSU TSD14** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- Norum 1996** Norum J, Angelsen V, Wist E, et al. Treatment costs in Hodgkin's disease: a cost-utility analysis. Eur J Cancer 1996 Aug; 32A (9): 1510-7.
- Pashos 2011a** Pashos CL, Flowers CR, Weiss M, Lamanna N, Farber CM, Kipps TJ, Lerner S, Kay N, Sharman JP, Grinblatt DL, Flinn IW, Kozloff M, Swern AS, Kahn ZM, Street TK, Harding G, Sullivan KA, Keating MJ. Variation in health-related quality of life by ECOG performance status and fatigue among patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 118(21).
- Pashos 2011b** Pashos CL, Flowers CR, Weiss M, Lamanna N, Farber CM, Kipps TJ, Lerner S, Kay N, Sharman JP, Grinblatt DL, Flinn IW, Kozloff M, Swern AS, Kahn ZM, Street TK, Sullivan KA, Harding G, Keating MJ. Variation in health-related quality of life by age among patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 118(21).
- Pashos 2013** Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, Weiss M, Lamanna N, Farber C, Lerner S, Sharman J, Grinblatt D, Flinn IW, Kozloff M, Swern AS, Street TK, Sullivan KA, Harding G, Khan ZM. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Support Care Cancer 2013; 21(10):2853-2860.
- PUO 2013** Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa w: Krzakowski M. Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, VM Media Sp. z o.o., Gdańsk 2013: 823-834.
- Reyes 2014** Reyes C, Veenstra D, Ramsey S. Is obinutuzumab cost-effective for previously untreated chronic lymphocytic leukemia in the united states?. Haematologica 2014; 99:488
- Scott 2007** Scott WG, Scott HM. Economic evaluation of third-line treatment with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. Clin Drug Invest 2007; 27(11):755-764.

- Shingler 2014** Shingler SL, Kosmas CE, Samanta K, Wiesner C, Lloyd AJ. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia. *Value Health* 2014; 17(3):A92.
- Tolley 2010** Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas PA, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late stage chronic lymphocytic leukemia. *Value Health* 2010; 13(7):A273-A274.
- Tolley 2013** Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 2013; 14(5):749-759.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Veenstra 2014** Veenstra DL, Reyes CM, Ramsey SD. Is obinutuzumab cost-effective in the first-line treatment of CLL?. *J Clin Oncol* 2014; 32(15).
- Walker 2009** Walker S, Palmer S, Erhorn S, et al. Fludarabine phosphate for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technol Assess.* 2009;13(13 Suppl 1):35–40.
- Walzer 2013a** Walzer S, Becker U, Samanta K, Wiesner C, Mueller E. The potential cost-effectiveness of obinutuzumab (GA101) in combination with chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. *Value Health* 2013; 16(7):A412.
- Walzer 2013b** Walzer S, Tournier C, Marino JP, Mueller E, Duong M. Potential long-term cost savings due to significant clinical benefit of obinutuzumab (GA101) in combination with chlorambucil in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Value Health* 2013; 16(7):A400-A401.
- Wang 2003** Wang XQ, Lin GW. Study on the quality of life in long-term survivors with acute leukemia in Shanghai [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003 Nov; 24 (11):1049-51.
- Weeks 1991** Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *NEW ENGL J MED* 1991; 325(2):81-86.
- Wild 2006** Wild D, Walker M, Pettengell R, et al., editors. Utility elicitation in patients with follicular lymphoma. 11th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Philadelphia: Value Health; 2006.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1 Projekt programu lekowego

**PROGRAM LEKOWY: OBINUTUZUMAB w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)**

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

## 3.2 Parametryzacja modeli przeżycia

### 3.2.1 Rozkład log-logistyczny

Ogólna postać log-logistycznej funkcji przeżycia, opisywanej przez parametr kształtu  $\gamma$  i parametr skali  $\lambda$ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\lambda}\right)^\gamma},$$

gdzie  $S(t)$  oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu  $t$ .

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametryzacją niż przedstawiona powyżej (wyraz wolny *INTERCEPT* oraz nachylenie *SCALE* regresji), parametry  $\gamma$  i  $\lambda$  wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda = e^{\text{INTERCEPT}} \text{ oraz } \gamma = \frac{1}{\text{SCALE}}.$$

Cykliczne prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia (w przypadku OS – zgonu, PFS - zgonu lub progresji) obliczane są zgodnie ze wzorem

$$p_{\text{zdarzenie}}(t) = 1 - \frac{S(t+1)}{S(t)},$$

przy czym długość cyklu odpowiada jednostce przyjętej dla czasu  $t$ .

### 3.2.2 Rozkład Weibulla

Ogólna postać funkcji przeżycia Weibulla, opisywanej przez parametr kształtu  $\gamma$  i parametr skali  $\lambda$ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = e^{-\lambda t^\gamma},$$

gdzie  $S(t)$  oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu  $t$ .

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametryzacją niż przedstawiona powyżej (wyraz wolny *INTERCEPT* oraz nachylenie *SCALE* regresji), parametry  $\gamma$  i  $\lambda$  wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda = e^{\frac{\text{INTERCEPT}}{\text{SCALE}}} \text{ oraz } \gamma = \frac{1}{\text{SCALE}}.$$

Cykliczne prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia (w przypadku OS – zgonu, PFS - zgonu lub progresji) obliczane są zgodnie ze wzorem:

$$p_{\text{zdarzenie}}(t) = 1 - \frac{S(t+1)}{S(t)},$$

przy czym długość cyklu odpowiada jednostce przyjętej dla czasu  $t$ .

### 3.2.3 Rozkład logarytmiczno-normalny

Ogólna postać logarytmiczno-normalnej funkcji przeżycia z parametrami  $\gamma$  i  $\lambda$ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \lambda}{\gamma}\right),$$

gdzie  $S(t)$  oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu  $t$ , a  $\Phi$  – dystrybuantę standardowego rozkładu normalnego.

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametrami *INTERCEPT* (wyraz wolny) oraz *SCALE*, parametry  $\gamma$  i  $\lambda$  wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda = \text{INTERCEPT} \text{ oraz } \gamma = \text{SCALE}.$$

Cykliczne prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia (w przypadku OS – zgonu, PFS - zgonu lub progresji) obliczane są zgodnie ze wzorem:

$$p_{\text{zdarzenie}}(t) = 1 - \frac{S(t+1)}{S(t)},$$

przy czym długość cyklu odpowiada jednostce przyjętej dla czasu  $t$ .



### 3.3 Macierze wariancji-kowariancji dla parametrów podstawowych modelu przeżycia bez progresji

Tabela 117. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (G-Clb, 1. etap badania CLL11).

	INTERCEPT	SCALE
INTERCEPT	████	████
SCALE	████	████

Tabela 118. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (G-Clb, 2. etap badania CLL11).

	INTERCEPT	SCALE
INTERCEPT	████	████
SCALE	████	████

Tabela 119. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (R-Clb, 1. etap badania CLL11).

	INTERCEPT	SCALE
INTERCEPT	████	████
SCALE	████	████

Tabela 120. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (R-Clb, 2. etap badania CLL11).

	INTERCEPT	SCALE
INTERCEPT	████	████
SCALE	████	████

Tabela 121. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (Clb).

	INTERCEPT	SCALE
INTERCEPT	████	████
SCALE	████	████

### 3.4 Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL

Tabela 122. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii (MZ 19/12/2014 kat. C).

Preparat	Zawartość	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Podstawa limitu	Limit [zł]	Cena jednostkowa*
<b>Rytuksymab</b>							
Mabthera	100 mg	2 263,90	2 445,010	2 567,26	Tak	2 567,26	12,836 zł/mg
Mabthera	500 mg	5 659,74	6 112,52	6 418,15	-	6 418,15	12,836 zł/mg
<b>Chlorambucyl</b>							
Leukeran	2 mg × 25 tabl.	223,59	241,48	253,55	Tak	253,55	10,142 zł/tab.
<b>Bendamustyna</b>							
Levact	25 mg × 5 fiol.	1 500,00	1 620,00	1 701,00	-	1 020,60	8,1648 zł/mg
Levact	100 mg × 5 fiol.	6 000,00	6 480,00	6 804,00	-	4 082,40	8,1648 zł/mg
<b>Bendamustine Accord</b>	25 mg × 5 fiol.	900,00	972,00	1 020,60	-	1 020,60	8,1648 zł/mg
<b>Bendamustine Accord</b>	100 mg × 5 fiol.	3 600,00	3 888,00	4 082,40	Tak	4 082,40	8,1648 zł/mg
<b>Cyklofosfamid</b>							
Endoxan	50 mg × 50 tabl.	67,15	72,52	76,15	Tak	76,15	0,03 zł/mg
Endoxan	200 mg (fiol.)	13,50	14,58	15,31	Tak	15,31	0,08 zł/mg
Endoxan	1 000 mg (fiol.)	50,89	54,96	57,71	-	57,71	0,06 zł/mg
<b>Fludarabina</b>							
Fludalym	50 mg × 5 fiol.	376,00	406,08	426,38	-	426,38	8,53 zł/mg
Fludara Oral	10 mg × 15 tabl.	1 155,38	1 247,81	1 310,20	Tak	1 310,20	8,73 zł/mg
Fludara Oral	10 mg × 20 mg	1 540,50	1 663,74	1 746,93	-	1 746,93	8,73 zł/mg
Fludarabine Teva	25 mg/ml × 2 ml	270,00	291,60	306,18	Tak	306,18	6,12 zł/mg

\* na podstawie limitu.

Tabela 123. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 19/12/2014 kat. A1).

Preparat	Zawartość	Cena detaliczna [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Podstawa limitu	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Cena jednostkowa	
							PPP	PPP+P
<b>Prednizon</b>								
Encorton	1 mg × 20 tabl.	8,32	7,56	-	1,18	1,18	0,06 zł/mg	0,42 zł/mg
Encorton	5 mg × 20 tabl.	12,10	9,72	-	5,92	5,92	0,06 zł/mg	0,12 zł/mg
Encorton	5 mg × 100 tabl.	29,62	22,46	Tak	29,62	29,62	0,06 zł/mg	0,06 zł/mg
Encorton	10 mg × 20 szt.	20,34	16,20	-	11,85	11,85	0,06 zł/mg	0,10 zł/mg
Encorton	20 mg × 20 szt.	27,95	21,60	-	23,70	23,70	0,06 zł/mg	0,07 zł/mg

### 3.5 Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii CLL

Tabela 124. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii 1. linii CLL w okresie 01-09.2014 rok.

Preparat, EAN	Zawartość	Liczba opakowań	Łączna ilość substancji [mg]	Wartość refundacji [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Ważony koszt jednostkowy (z RSS) [zł]
<b>Rytuksymab</b>						
Mabthera, 5909990418817	200 mg	12 841	2 568 237,0	30 764 051	11,98	<b>11,06</b>
Mabthera, 5909990418824	500 mg	19 248	9 624 010,8	100 495 535	10,44	
<b>Chlorambucyl</b>						
Leukeran, 5909990345618	25 tabl.	713	35 630,0	176 757,74	9,92	9,92
<b>Bendamustyna</b>						
Levact, 5909990802210	25 mg × 5 fiol.	1 070	133 698,1	1 703 767,21	12,74	<b>12,71</b>
Levact, 5909990802234	100 mg × 5 fiol.	1 137	568 277,9	7 202 730,92	12,67	
Bendamustine Accord, 5909991198145	25 mg × 5 fiol.	0	0	0	0	
Bendamustine Accord, 5909991198183	100 mg × 5 fiol.	0	0	0	0	
<b>Cyklofosfamid</b>						
Endoxan, 5909990240814	50 mg × 50 tabl.	722	1 803 914,4	52 721,97	0,03	<b>0,06</b>
Endoxan, 5909990240913	200 mg (fiol.)	34 964	6 992 816,4	521 506,04	0,07	
Endoxan, 5909990241019	1 000 mg (fiol.)	55 489	55 488 897,6	3 156 121,24	0,06	
<b>Fludarabina</b>						
Fludalym, 5909990683567	50 mg × 5 fiol.	297	14 850,9	98 771,27	6,65	<b>5,07</b>
Fludarabine Teva, 5909990082377	25 mg/ml × 2 ml	2 736	136 775,1	669 494,69	4,89	
Fludara Oral, 5909991183318	10 mg × 15 tabl.	197	29 479,9	304 814,21	10,34	<b>8,95</b>
Fludara Oral, 5909991183325	10 mg × 20 mg	1 281	256 297,1	2 237 722,34	8,73	

Preparat, EAN	Zawartość	Liczba opakowań	Łączna ilość substancji [mg]	Wartość re-fundacji [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Ważony koszt jednostkowy (z RSS) [zł]
<b>Prednizon</b>						
Encorton, 5909990170616	1 mg × 20 tabl.	29 237	584 736,0	3 589	0,006	
Encorton, 5909990297016	5 mg × 20 tabl.	305 468	30 546 760,0	608 346	0,02	
Encorton, 5909990297023	5 mg × 100 tabl.	69 781	34 890 500,0	1 419 884	0,04	0,031
Encorton, 5909990405329	10 mg × 20 szt.	283 405	56 681 000,0	2 036 880	0,04	
Encorton, 5909990405428	20 mg × 20 szt.	148 454	59 381 720,0	2 496 494	0,04	

### 3.6 Koszty działań niepożądanych - świadczenia

Tabela 125. Koszty działań niepożądanych – świadczenia.

Źródło	Numer świadczenia	Świadczenie	Wycena punktowa
NFZ 80/2014	5.08.05.0000172	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	3
NFZ 80/2014	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12
NFZ 80/2014	5.08.05.0000013/14	leczenie działań niepożądanych 3/4 stopnia	1
NFZ 23/2014	5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49
NFZ 23/2014	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11
NFZ 23/2014	5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,7

### 3.7 Preparaty przeciwbólowe uwzględnione w kosztach leczenia objawowego CLL

Tabela 126. Preparaty przeciwbólowe uwzględnione w kosztach leczenia objawowego CLL.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku; opakowanie	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Dopłata chorego [zł]	DDD / opak.	Koszt DDD [zł]	
						PPP	PPP+P
Diclofenacum	Olfen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	22,93	11,47	45	0,25	0,51
Buprenorphinum	Transtec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg; 5 szt.	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	147,40	7,91	40*	3,49	3,69
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	77,73	0	12	6,48	6,48
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	76,84	0	32	2,40	2,40

\*zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Transtec 2010*), system transdermalny należy zmieniać co 96 godzin (najpóźniej po 4 dobach).

### 3.8 Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego w 2014 r

Tabela 127. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2014 roku.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	42,75
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	47,25
NZOZ Zespół Opieki Domowej Polskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej oddział we Włocławku	40,00
Szpital Wielospecjalistyczny im. Dr Ludwika Błażka w Inowrocławiu	40,00
Niepubliczny Zakład Opiekuńczo-Lecniczy Hospicjum Santa Galla w Łabuńkach Pierwszych	40,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kraśniku	40,00
NZOZ "Hospitium" - Opieka Długoterminowa w Żarach	38,00
NZOZ Nowy Szpital we Wschowie	38,00
Niepubliczny Zakład Domowej Opieki Hospicyjnej Stowarzyszenia "Hospicjum" im. Anny Olszewskiej w Skierniewicach	38,25
NZOZ Przy Stowarzyszeniu "Hospicjum Łódzkie" w Łodzi	46,00
Lecznictwo Szpitalne - Nowy Szpital w Olkuszu	40,00
Niepołomickie Centrum Profilaktyczno-Lecnicze w Niepołomicach	38,00
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Żurominie	40,00
Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	42,00
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	43,00
Centrum Opieki Paliatywnej "Betania" w Opolu	43,00
Centrum Medyczne w Łańcucie	48,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Domek-Med" w Krośnie	48,00
NZOZ Hospicjum św. ducha w Łomży	37,00
NZOZ Vitamed im Edyty Jakubów w Białymstoku	37,00
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	42,00
NZOZ Szpital Powiatu Bytowskiego w Bytowie	41,00
Hospicjum w Katowicach	44,69
Stowarzyszenie Opieki Hospicyjnej i Paliatywnej "Hospicjum" w Chorzowie	44,63
Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Gasmed" w Starachowicach	40,00



Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
NZOZ "Nowe Życie" we Włoszczowie	40,00
Powiatowy Szpital im. Władysława Biegańskiego w Iławie	40,00
Niepubliczny Zakład Domowej Opieki Paliatywnej "Hospicjum Domowe" w Szczytnie	40,00
Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	47,67
Szpital Powiatowy im. Alfreda Sokołowskiego w Złotowie	47,67
Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej w Koszalinie	42,00
NZOZ "Dom" Hospicjum Domowe dla Dorosłych w Gryfinie	37,80
<b>Średnia</b>	<b>41,68</b>

Tabela 128. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2014 roku.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	200,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Mikulicz" w Świebodzicach	200,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Rypinie	225,00
Szpital Wielospecjalistyczny im. Dr Ludwika Błażka w Inowrocławiu	225,00
Niepubliczny Zakład Opiekuńczo-Lecznicy Hospicjum Santa Galla w Łabuńkach Pierwszych	210,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kraśniku	210,00
PZOZ Hospicjum im. Lady Ryder of Warsaw w Zielonej Górze	210,00
NZOZ Nowy Szpital we Wschowie	210,00
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	244,00
Szpital Wojewódzki im. Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	240,00
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne w Krakowie	210,00
Lecznictwo Szpitalne - Nowy Szpital w Olkuszu	210,00
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Żurominie	209,00
Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	218,00
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	215,00
Centrum Opieki Paliatywnej "Betania" w Opolu	215,00
Centrum Medyczne w Łańcucie	210,00

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Szpital Powiatowy im. Edmunda Biernackiego w Mielcu	210,00
Szpital Ogólny w Kolnie	210,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Sokółce	210,00
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	190,00
Szpital Specjalistyczny Sp. z o.o. w Kościerzynie	190,00
Beskidzkie Centrum Onkologii im. JP II w Bielsku-Białej	236,80
Hospicjum Chorzowskie w Chorzowie	236,80
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	210,00
Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu	210,00
Olsztyńskie Stowarzyszenie Hospicyjne "Palium" w Olsztynie	210,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Działdowie	210,00
Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242,00
Szpital Powiatowy im. Alfreda Sokołowskiego w Złotowie	231,00
Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej w Koszalinie	222,00
Hospicjum św. Jana Ewangelisty w Szczecinie	222,00
Średnia	215,68

*Tabela 129. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w poradni medycznej paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2014 roku.*

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Nowogrodźcu	36,80
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	36,80
NZOZ Zespół Opieki Domowej Polskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej oddział we Włocławku	30,00
Szpital Wielospecjalistyczny im. Dr Ludwika Błażka w Inowrocławiu	30,00
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej	32,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Geriamed" w Lublinie	31,00
NZOZ "SALUS" Opieka Domowa Nad Chorym Terminalnie w Drezdenku	35,00
NZOZ "PALIUM" Medycyna Paliatywna I Leczenie Bólu w Zielonej Górze	35,00
Stowarzyszenie Hospicjum w Rawie Mazowieckiej	32,00

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Szpital Wojewódzki im. Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	37,00
Zakład Opiekuńczo - Leczniczy w Krakowie	40,00
Lecznictwo Szpitalne - Nowy Szpital w Olkuszu	40,00
Centrum Medyczne "Zdrowie, Przychodnia Mazowieckiego Szpitala Onkologicznego w Warszawie	40,00
NZOZ Ośrodek Hospicjum Domowe w Warszawie	40,00
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	34,00
Centrum Opieki Paliatywnej "Betania" w Opolu	34,00
Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego w Rzeszowie	40,00
NZOZ "LUX-MED" Lek. Med. Renata Celarek w Mielcu	40,00
NZOZ VITAMED im. Edyty Jakubów w Białymstoku	30,00
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	31,00
Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej w Gdyni	31,00
Beskidzkie Centrum Onkologii im. JP II w Bielsku-Białej	33,84
"Hospicjum im. św. Józefa" - Zespół Opieki Paliatywnej w Raciborzu	33,84
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	30,00
Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu	30,00
Olsztyńskie Stowarzyszenie Hospicyjne "Palium" w Olsztynie	40,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Działdowie	40,00
Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	40,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Międzychodzie	40,00
NZOZ "Dom" Hospicjum Domowe dla Dorosłych w Gryfinie	32,00
Hospicjum św. Jana Ewangelisty w Szczecinie	32,00
Średnia	35,07

### 3.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, założenia analizy, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[KONSTRUKCJA]	konstrukcja modelu ekonomicznego, założenia analizy, obliczenia, opis metodyki, wyników i dyskusja w analizie ekonomicznej, przegląd badań ekonomicznych, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd badań ekonomicznych i użyteczności stanów zdrowia
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu

## 3.10 Spis tabel

Tabela 1. Schematyczne przedstawienie macierzy przejść pomiędzy stanami Markowa .....	25
Tabela 2. Charakterystyka demograficzna kohorty wejściowej modelu (populacja badania Goede 2014).....	28
Tabela 3. Wartości średnie parametrów demograficznych populacji w badaniu Goede 2014. ....	28
Tabela 4. Oszacowanie średniej wieku w polskiej populacji chorych z CLL (KRN 2014). ....	28
.....	29
.....	30
.....	30
.....	31
.....	31
.....	31
.....	32
Tabela 12. Kryteria AIC i ranking modeli PFS.....	34
Tabela 13. Parametry modeli PFS (Obinutuzumab + chlorambucyl). ....	34
Tabela 14. Przeżycie całkowite; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014. ....	36
Tabela 15. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS dla 2013 roku. ....	39
.....	40
.....	43
.....	44
.....	45
.....	46
.....	46
Tabela 22. Skumulowane prawdopodobieństwo pozostania na leczeniu (PFS).....	47
Tabela 23. Tygodniowe prawdopodobieństwo pozostania na leczeniu (PFS).....	48
Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową (Embase). ....	50
Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową (Pubmed). ....	50
Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową (CEA Registry). ....	50
Tabela 27. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach. ....	52
Tabela 28. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia uzyskanych w badaniu na potrzeby modelu centralnego (Kosmas 2014, Shingler 2014). ....	60
Tabela 29. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia, rozważanych w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości. ....	62
Tabela 30. Kategorie kosztów leczenia CLL uwzględnione w analizie. ....	63
Tabela 31. Preparaty obinutuzumabu dostępne w ramach programu lekowego.....	66

<i>Tabela 32. Kwota refundacji produktu GAZYVARO® w przypadku umieszczenia w katalogu leków stosowanych w programie lekowym.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabela 33. Średni koszt jednostki substancji czynnych stosowanych w chemioterapii I linii CLL. ....</i>	<i>68</i>
<i>Tabela 34. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb na podstawie danych z 1. etapu badania Goede 2014. ....</i>	<i>69</i>
<i>Tabela 35. Koszt terapii G-Clb, na podstawie zużycia z 1. etapu Goede 2014. ....</i>	<i>70</i>
<i>Tabela 36. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb na podstawie modelu centralnego z 2. etapu badania Goede 2014.....</i>	<i>71</i>
<i>Tabela 37. Koszt terapii G-Clb – zużycie na podstawie 2. etapu Goede 2014. ....</i>	<i>72</i>
<i>Tabela 38. Schemat dawkowania G-Clb na podstawie ChPL GAZYVARO® 2014.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 39. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb na podstawie ChPL GAZYVARO® 2014. ....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 40. Koszt terapii G-Clb – zużycie planowe na podstawie ChPL GAZYVARO® 2014. ....</i>	<i>74</i>
<i>Tabela 41. Koszt podania leków G-Clb (NFZ 74/2014). ....</i>	<i>75</i>
<i>Tabela 42. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 74/2014). ....</i>	<i>76</i>
<i>Tabela 43. Koszty ryczałtu diagnostycznego w czasie trwania terapii G-Clb. ....</i>	<i>76</i>
<i>Tabela 44. Koszty składowe terapii G-Clb (6 cykli). ....</i>	<i>76</i>
<i>Tabela 45. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb na podstawie modelu centralnego z 1. etapu badania Goede 2014.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabela 46. Koszt terapii R-Clb, na podstawie zużycia z modelu centralnego z 1. etapu z badania Goede 2014.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabela 47. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb na podstawie modelu centralnego z 2. etapu badania Goede 2014.....</i>	<i>79</i>
<i>Tabela 48. Koszt terapii R-Clb – zużycie na podstawie 2. etapu Goede 2014. ....</i>	<i>80</i>
<i>Tabela 49. Schemat dawkowania R-Clb na podstawie Goede 2014. ....</i>	<i>81</i>
<i>Tabela 50. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb. ....</i>	<i>82</i>
<i>Tabela 51. Koszt terapii R-Clb – zużycie planowe na podstawie Goede 2014.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabela 52. Koszt podania leków R-Clb (NFZ 80/2014). ....</i>	<i>84</i>
<i>Tabela 53. Koszt oceny skuteczności terapii R-Clb (NFZ 80/2014). ....</i>	<i>84</i>
<i>Tabela 54. Koszty składowe terapii R-Clb (6 cykli). ....</i>	<i>84</i>
<i>Tabela 55. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb na podstawie modelu centralnego z 1. etapu badania Goede 2014.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabela 56. Koszt terapii Clb w 1. etapie badania Goede 2014. ....</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 57. Schemat dawkowania Clb na podstawie Goede 2014.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 58. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb. ....</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 59. Koszt terapii Clb – zużycie planowe na podstawie schematu dawkowania z Goede 2014. ....</i>	<i>88</i>
<i>Tabela 60. Koszt podania Clb (NFZ 80/2014). ....</i>	<i>88</i>
<i>Tabela 61. Koszt oceny skuteczności terapii Clb (NFZ 80/2014).....</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 62. Koszty składowe monoterapii Clb (6 cykli).....</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 63. Liczba i odsetek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi ≥ 3. stopnia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014 i badanie ankietowe. ....</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 64. Metody leczenia działania niepożądanego: reakcja związana z podaniem leku (na podstawie Goede 2014).....</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 65. Metody leczenia reakcji związanej z podaniem leków (na Goede 2014).....</i>	<i>91</i>

Tabela 66. Metody leczenia działań niepożądanych (na podstawie badania ankietowego).....	91
Tabela 67. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: reakcje związane z podaniem leku.....	92
Tabela 68. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie MZ 19/12/2014 – ceny oficjalne.....	93
Tabela 69. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie komunikatów NFZ (I-IX.2014 r) – ceny rzeczywiste.....	93
Tabela 70. Koszt farmakoterapii – neutropenia.....	93
Tabela 71. Koszty leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego: neutropenia.....	94
Tabela 72. Łączne koszty leczenia neutropenii.....	94
Tabela 73. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: trombocytopenia.....	94
Tabela 74. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: leukopenia.....	95
Tabela 75. Częstości działań niepożądanych na podstawie Goede 2014.....	95
Tabela 76. Średnie koszty leczenia reakcji związanej z podaniem leku, trombocytopenii oraz leukopenii.....	96
Tabela 77. Średnie koszty leczenia neutropenii.....	96
Tabela 78. Koszty leczenia działań niepożądanych towarzyszących poszczególnymi terapiom I linii – analiza podstawowa.....	97
Tabela 79. Koszty terapii 1 linii pacjenta z CLL – wariant podstawowy.....	98
Tabela 80. Koszty terapii 1 linii pacjenta z CLL – analiza wrażliwości.....	98
Tabela 81. Częstość stosowania schematów chemioterapii w II linii leczenia CLL.....	99
Tabela 82. Koszty leczenia II linii CLL (zużycie rzeczywiste).....	100
Tabela 83. Dane konsultantów krajowych na temat leczenia paliatywnego w Polsce.....	101
Tabela 84. Zużycie leków przeciwbólowych w opiece hospicyjnej.....	102
Tabela 85. Oszacowanie kosztu leczenia objawowego w CLL (założono: PPP=PPP+P).....	104
Tabela 86. Czas do rozpoczęcia II linii leczenia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	104
Tabela 87. Koszt oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 80/2014).....	105
Tabela 88. Koszt czasu do rozpoczęcia II linii terapii.....	105
Tabela 89. Zestawienie wyników PFS w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania Goede 2014.....	107
Tabela 90. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.....	108
Tabela 91. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	110
Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i aportów HTA dla produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab) – Pubmed.....	114
Tabela 93. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i aportów HTA dla produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab) – Embase.....	115
Tabela 94. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Gazyvaro® w populacji wcześniej nie leczonych chorych z CLL.....	116
Tabela 95. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CLL, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (bez RSS).....	120
Tabela 96. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CLL, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (z RSS).....	122
Tabela 97. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (1. etap CLL11).....	124







Tabela 98. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (2. etap CLL11).	125
Tabela 99. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS).	127
Tabela 100. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (z RSS).	129
Tabela 101. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs Clb (bez RSS).	131
Tabela 102. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: G-Clb vs Clb (z RSS).	132
Tabela 103. Analiza progowa ceny produktu GAZYVARO® – G-Clb vs R-Clb (1. etap badania CLL11).	134
Tabela 104. Analiza progowa ceny produktu GAZYVARO® – G-Clb vs R-Clb (2. etap badania CLL11).	134
Tabela 105. Analiza progowa ceny produktu GAZYVARO® – G-Clb vs Clb (1. etap badania CLL11).	135
Tabela 106. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.	137
Tabela 107. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS, 1. etap badania CLL11).	140
Tabela 108. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS, 2. etap badania CLL11).	147
Tabela 109. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (z RSS, 1. etap badania CLL11).	154
Tabela 110. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs R-Clb (z RSS, 2. etap badania CLL11).	160
Tabela 111. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs Clb (bez RSS, 1. etap badania CLL11).	166
Tabela 112. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: G-Clb vs Clb (z RSS, 1. etap badania CLL11).	173
Tabela 113. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs R-Clb (bez RSS).	180
Tabela 114. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs R-Clb (z RSS).	181
Tabela 115. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs Clb (bez RSS).	181
Tabela 116. Wyniki analizy kosztów-efektywności: G-Clb vs Clb (z RSS).	182
Tabela 117. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (G-Clb, 1. etap badania CLL11).	200
Tabela 118. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (G-Clb, 2. etap badania CLL11).	200
Tabela 119. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (R-Clb, 1. etap badania CLL11).	200
Tabela 120. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (R-Clb, 2. etap badania CLL11).	200
Tabela 121. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu log-logistycznego PFS (Clb).	200
Tabela 122. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii (MZ 19/12/2014 kat. C).	201
Tabela 123. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 19/12/2014 kat. A1).	202
Tabela 124. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii 1. linii CLL w okresie 01-09.2014 rok.	203
Tabela 125. Koszty działań niepożądanych – świadczenia.	205
Tabela 126. Preparaty przeciwbólowe uwzględnione w kosztach leczenia objawowego CLL.	206
Tabela 127. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2014 roku.	207

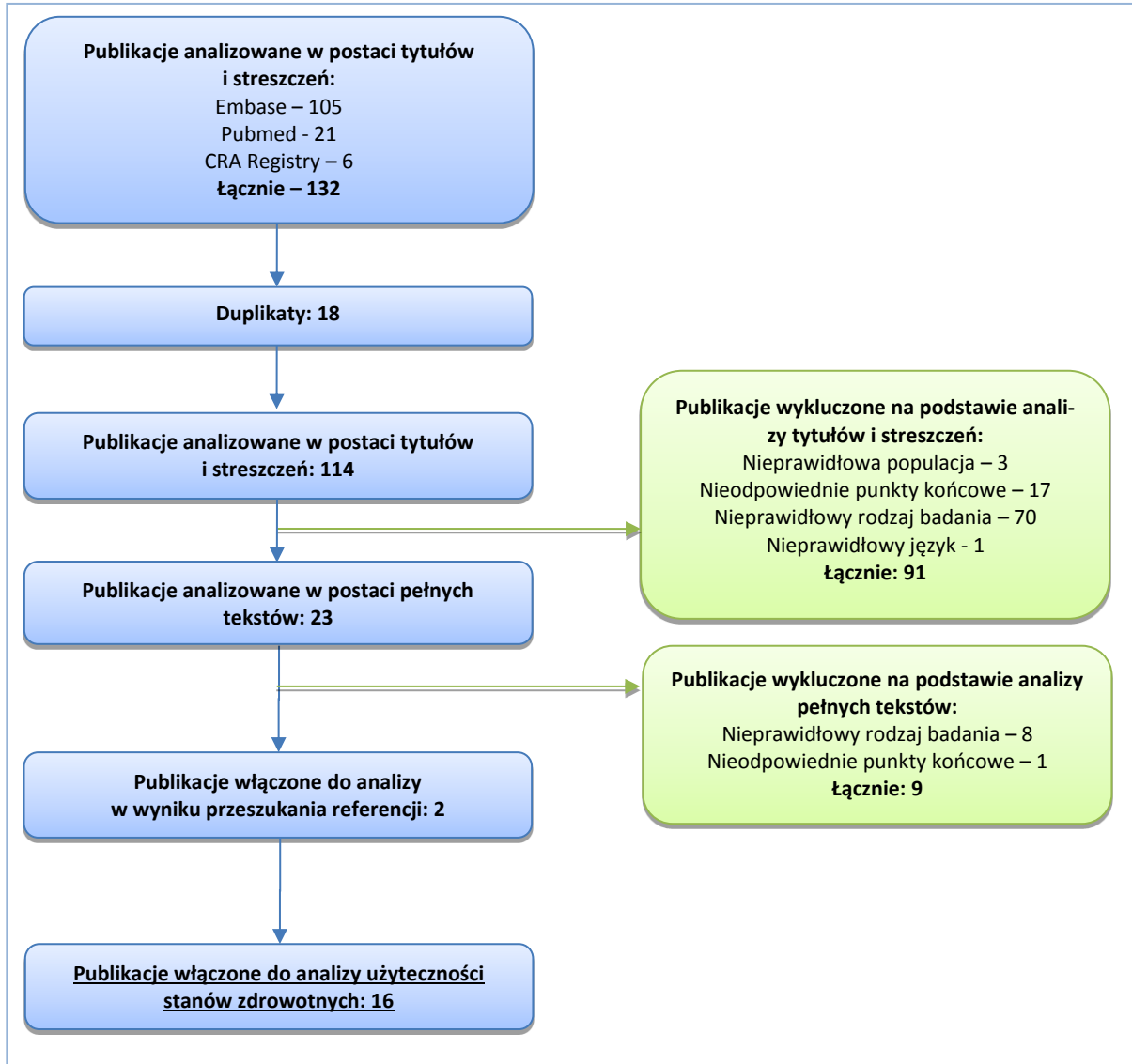


<i>Tabela 128. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2014 roku. ....</i>	<i>208</i>
<i>Tabela 129. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w poradni medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2014 roku. ....</i>	<i>209</i>

### 3.11 Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu Markowa przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej. ....	24
Wykres 2. Rozkład kohorty w stanach modelu (G-Clb).....	26
Wykres 3. Krzywe PFS w ramionach badania Goede 2014 (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe log-logistyczne. ....	35
Wykres 4. Krzywe PFS w ramionach badania Goede 2014 (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Weibulla. ....	35
Wykres 5. Krzywe PFS w ramionach badania Goede 2014 (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe logarytmiczno-normalne.....	36
Wykres 6. Krzywe OS w ramionach badania Goede 2014 (1. etap) – estymator Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe log-logistyczne. ....	38
Wykres 7. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS (2013 r.). ....	40
	
 .....	44
	
 .....	45

Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



..... 51

Wykres 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych. .... 116

..... 121

..... 121

..... 123

..... 123

Wykres 16. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (1. etap CLL11). .... 125

Wykres 17. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia II linii CLL (2. etap CLL11). .... 126

Wykres 18. .... 128

..... 128

.....	130
.....	130
.....	132
.....	133
.....	143
.....	144
.....	145
.....	146
.....	150
.....	151
.....	152
.....	153
.....	157
.....	158
.....	159
.....	163
.....	164
.....	165
.....	169
.....	170
.....	171
.....	172
.....	176
.....	177

..... 178