

**Ibrutynib (Imbruvica®)
w leczeniu przewlekłej białaczki
limfocytowej (CLL)**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2015

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE] - HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
- [REDAKTOWANE]: przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
Polska
Tel. +48 222 37 63 01, Fax. +48 22 237 60 39

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
SKRÓTY I AKRONIMY	8
STRESZCZENIE	10
1 CEL ANALIZY	12
2 METODY	13
2.1 Strategia i technika analityczna.....	13
2.2 Perspektywa analizy.....	13
2.3 Horyzont czasowy.....	13
2.4 Populacja	13
2.5 Model.....	14
2.6 Komparatory.....	15
2.7 Dostępność danych.....	16
2.7.1 PFS i OS komparatorów.....	17
2.8 Porównanie pośrednie z wyborem lekarza.....	17
2.9 Metoda MAIC.....	19
2.10 Metoda ekstrapolacji.....	25
2.10.1 Ekstrapolacja PFS.....	26
2.10.2 Ekstrapolacja OS.....	28
2.10.3 Wpływ efektu <i>cross-over</i> na wyniki.....	31
2.11 Kliniczne dane wejściowe	31
2.11.1 Przeżycie wolne od progresji.....	34
2.11.1.1 Odpowiedź na leczenie.....	34
2.11.1.2 Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.....	35
2.11.1.3 Ogólne PFS i PFS dla pacjentów bez odpowiedzi.....	35
2.11.1.4 Czas na leczeniu	36
2.11.1.5 Ryzyko zgonu podczas PFS.....	37
2.11.2 Przeżycie po progresji.....	38
2.11.2.1 Przeżycie całkowite.....	38
2.11.2.2 Kolejna linia leczenia.....	39

2.11.2.3	Zgon.....	40
2.11.3	Działania niepożądane.....	40
2.11.4	Kluczowe założenia dotyczące klinicznych danych wejściowych.....	41
2.12	Użyteczności stanów zdrowia.....	42
2.13	Kluczowe założenia dla wartości użyteczności.....	44
2.14	Koszty.....	44
2.14.1	Koszty programu lekowego.....	44
2.14.1.1	Koszt leku.....	44
2.14.1.2	Koszt diagnostyki i monitorowania.....	45
2.14.2	Koszt schematów chemioterapii.....	46
2.14.2.1	Koszt leków.....	46
2.14.2.2	Koszt podania.....	48
2.14.2.3	Koszt premedykacji.....	52
2.14.3	Zużycie zasobów.....	52
2.14.4	Koszty jednostkowe.....	54
2.14.4.1	Porada ambulatoryjna.....	55
2.14.4.2	Hospitalizacja.....	55
2.14.4.3	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.....	56
2.14.4.4	Przetoczenie płytek krwi.....	56
2.14.4.5	Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	57
2.14.4.6	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin.....	59
2.14.5	Koszt działań niepożądanych.....	59
2.14.5.1	Anemia.....	59
2.14.5.2	Biegunka.....	60
2.14.5.3	Gorączka neutropeniczna.....	60
2.14.5.4	Leukopenia.....	61
2.14.5.5	Neutropenia.....	61
2.14.5.6	Trombocytopenia.....	63
2.14.5.7	Infekcja.....	64
2.14.6	Koszt kolejnej linii leczenia.....	64
2.14.7	Koszt terminalny.....	65

2.15	Dyskontowanie.....	66
2.16	Analiza wrażliwości.....	67
2.17	Analiza progowa	69
2.18	Walidacja modelu	70
3	WYNIKI	72
3.1	Perspektywa NFZ	72
3.1.1	Scenariusz podstawowy.....	72
3.1.2	Analiza wrażliwości.....	74
3.1.2.1	Horyzont dożywotni.....	76
3.1.2.2	Horyzont 15-letni.....	78
3.1.2.3	Rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii	80
3.1.2.4	PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym	82
3.1.2.5	Scenariusz bez kolejnej linii leczenia.....	84
3.1.2.6	Wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia.....	86
3.1.2.7	SchematBR jako kolejna linia leczenia	88
3.1.2.8	SchematR-HDMP jako kolejna linia leczenia	90
3.1.2.9	Wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność.....	92
3.1.2.10	Stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów.....	94
3.1.2.11	Stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów.....	96
3.1.2.12	Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów.....	98
3.1.2.13	Porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC.....	100
3.2	Perspektywa wspólna	102
3.2.1	Scenariusz podstawowy.....	102
3.2.2	Analiza wrażliwości.....	104
3.2.2.1	Horyzont dożywotni.....	106
3.2.2.2	Horyzont 15-letni.....	108
3.2.2.3	Rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii	110
3.2.2.4	PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym	112
3.2.2.5	Scenariusz bez kolejnej linii leczenia.....	114
3.2.2.6	Wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia.....	116

3.2.2.7	Schemat BR jako kolejna linia leczenia	118
3.2.2.8	Schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia	120
3.2.2.9	Wpływ odpowiedzi cząściowej lub całkowitej na użyteczność.....	122
3.2.2.10	Stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów.....	124
3.2.2.11	Stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów.....	126
3.2.2.12	Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów.....	128
3.2.2.13	Porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC.....	130
4	OGRANICZENIA	132
5	DYSKUSJA.....	133
6	WNIOSKI.....	136
7	ANEKS	137
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	137
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	142
7.3	Proponowany program lekowy.....	147
7.4	Metodyka porównania pośredniego.....	149
7.5	Metodyka dopasowania parametrycznych krzywych	153
7.6	Metodyka MAIC.....	154
7.7	Korekta efektu <i>cross over</i>	161
7.8	Dane z krzywych Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacja tych danych.....	166
7.8.1	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	166
7.8.2	Przeżycie wolne od progresji.....	166
7.8.3	Dane dla przeżycia całkowitego.....	169
7.8.4	Zaprzestanie leczenia.....	171
7.9	Wyniki ankiety wśród ekspertów.....	172
7.10	Analiza użyteczności z badania RESONATE	178
7.11	Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu	181
7.12	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	183
	SPIS TABEL.....	186
	SPIS RYCIN	197
	PIŚMIENNICTWO	198

SKRÓTY I AKRONIMY

AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Shwarza (ang. <i>bayesian information criterion</i>)
BR	Schemat chemioterapii zawierający bendamustynę i rytuksymab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny jakości życia EQ-5D
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IBR	Ibrutinib
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPCW	Metoda korekty efektu cross-over (ang. <i>inverse probability of censoring weights</i>)
IPD	Dane indywidualnych pacjentów (ang. <i>individual patient-level data</i>)
IPE	Metoda korekty efektu cross-over (ang. <i>iterative parameter estimation</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
MAIC	Metoda porównania pośredniego (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)

MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NR	Brak odpowiedzi (ang. <i>no response</i>)
OFA	Ofatumumab
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pCODR	<i>The Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PPS	Przeżycie po progresji (ang. <i>post progression survival</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
R-HDMP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab i metyloprednizolon w dużych dawkach
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RESONATE	Akronim badania klinicznego ibrutynibu NCT01578707
RPSFT	Metoda korekty efektu <i>cross-over</i> (ang. <i>rank-preserving structural failure time</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SD	Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania preparatu Imbruvica® (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Analizę wykonano w 20-letnim horyzoncie czasowym. Efektywność kosztową ibrutynibu porównano z ofatumumabem oraz refundowanymi schematami chemioterapii wskazanymi przez ekspertów klinicznych: BR (bendamustyną i rytuksymabem) i R-HDMP (rytuksymabem i metyloprednizolonem w dużych dawkach). Dane o skuteczności ibrutynibu i ofatumumabu pochodziły z badania z randomizacją porównującego bezpośrednio wymienione leki. Dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Z uwagi na brak danych z porównania bezpośredniego i brak możliwości wykonania klasycznego porównania pośredniego dla BR wykonano analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparisons*). Nie zidentyfikowano badania dla R-HDMP pozwalającego na wykonanie wiarygodnej analizy MAIC lub jakiegokolwiek innego porównania R-HDMP z ibrutynibem. Tym samym założono, że skuteczność R-HDMP będzie taka sama jak skuteczność terapii wybieranej przez lekarza. Terapię wybraną przez lekarza porównano z ibrutynibem poprzez porównanie pośrednie z uwzględnieniem MAIC.

Dane kosztowe określono na podstawie informacji zamieszczonych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Ministerstwa Zdrowia (MZ) oraz opinii ekspertów. Użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano w toku przeglądu systematycznego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej (pacjent + NFZ). Przedstawiono dwa warianty oszacowań z uwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Model poddano walidacji. Wykonano analizę wrażliwości.

Wyniki

Ibrutynib w porównaniu z komparatorami pozwala na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego, który wyniósł 2,3 QALY w porównaniu z ofatumumabem, 3,4 QALY w porównaniu z BR i 3,9 QALY w porównaniu z R-HDMP. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 738 tys. zł, 923 tys. zł i 906 tys. zł odpowiednio w porównaniu z ofatumumabem, BR i R-HDMP. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 292 tys. zł/QALY w porównaniu z ofatumumabem, 272 tys.

zł/QALY w porównaniu z BR i 230 tys. zł/QALY w porównaniu z R-HDMP. Po zaimplementowaniu RSS wartość ICUR zmniejszyła się o [REDACTED] i wyniosła [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla porównania z ofatumumabem, BR i R-HDMP.

Zmiana perspektywy NFZ na perspektywę wspólną zmieniła wyniki w niewielkim stopniu (<0,1%).

Wnioski

Terapia ibrutynibem pozwala na uzyskanie 4,2 razy więcej lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z refundowanym schematem BR oraz o 8,7 razy więcej QALY w porównaniu z drugim refundowanym schematem R-HDMP, natomiast 2,3 razy więcej QALY w porównaniu z nierefundowanym ofatumumabem.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekracza próg efektywności kosztowej określony ustawą, ale na tle innych terapii onkologicznych powinien być uznany za niski ([REDACTED]).

Słowa kluczowe

ibrutynib, Imbruvica, CLL, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza ekonomiczna,

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania preparatu Imbruvica® (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.
Interwencja	Ibrutynib (Imbruvica®)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab • Schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) • Schemat R-HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jako ść (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników w kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami¹ analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

2.3 Horyzont czasowy

Oceniana interwencja ma wpływ na czas życia pacjentów. Model umożliwia wykonanie analizy w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat), jednakże analiza w scenariuszu podstawowym została wykonana dla 20-letniego horyzontu czasowego. Takie założenie wynikało z niepewności oszacowań przeżycia całkowitego dla większości ocenianych interwencji w dłuższym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz z 15 i 30-letnim horyzontem czasowym. Horyzont 20-letni jest założeniem konserwatywnym w porównaniu do horyzontu dożywotniego. Horyzont 20-letni został uznany za dożywotni w analizie ekonomicznej dla obinutuzumabu w CLL, również z uwagi na niepewność szacowania przeżycia całkowitego w długim horyzoncie czasowym. Podobnie jak w niniejszej analizie w analizie dla obinutuzumabu dłuższy horyzont zastosowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.²

Horyzont analizy został podzielony na 4-tygodniowe cykle.

2.4 Populacja

Charakterystykę populacji wejściowej do modelu przyjęto za badaniem RESONATE. Badanie to będzie źródłem danych o skuteczności leczenia. Dane indywidualnych pacjentów z badania RESONATE umożliwiły m.in. wyznaczenie krzywych przeżycia całkowitego oraz krzywej przeżycia wolnego od progresji. Choć w analizie klinicznej⁴ zamieszczono metaanalizy dla kilku odnalezionych badań ibrutynibu w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano dane z badania RESONATE. Taka decyzja wynikała

z metodyki możliwych do wykonania porównań pomiędzy ibrutinibem a komparatorami. Dane z jednego badania (RESONATE) pozwalają na:

- ocenę efektywności kosztowej ibrutinibu w porównaniu z ofatumumabem na podstawie danych z porównania bezpośrodkowego;
- wykonanie MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) i tym samym porównanie z pozostałymi komparatorami.

Średnia wieku kohorty w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła 66,5 lat.³ Wiek kohorty wykorzystano do określenia populacyjnego ryzyka zgonu. Średnia masa ciała pacjentów z badania RESONATE to 77,3 kg, natomiast powierzchnia ciała to średnio 1,9 m².³⁴ Dane te wykorzystano do oszacowania zużycia leków, których dawka zależy od masy ciała lub powierzchni ciała.

Do badania RESONATE włączano pacjentów po niepowodzeniu minimum jednej linii leczenia (oporność lub nawrót). Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania RESONATE oraz ich zgodność z populacją wnioskowaną zostały opisane w analizie klinicznej dotychczasowej do wniosku.⁴

2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez wnioskodawcę.

Strukturę modelu zbudowano na bazie powszechnie stosowanego w onkologii modelu z 3 stanami zdrowia: stan przed progresją, po progresji, zgon. Dodatkowo:

- w obrębie stanu przed progresją wyróżniono stany:
 - o brak odpowiedzi na leczenie;
 - o odpowiedź na leczenie;
- w obrębie stanu po progresji wyróżniono stany:
 - o kolejną linię leczenia;
 - o leczenie objawowe.

Pacjenci rozpoczynają w stanie choroby stabilnej (inaczej brak odpowiedzi na leczenie, SD/NR). Moment wystąpienia odpowiedzi na leczenie jest modelowany zgodnie z krzywą czasu do wystąpienia odpowiedzi. Określenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie pozwala zróżnicować koszty i użyteczności.

Ze stanu przed progresją pacjenci mogą przejść do stanu po progresji i rozpocząć kolejną linię leczenia lub leczenie objawowe. Odsetek rozpoczynających kolejną linię leczenia został określony wynikami badania RESONATE. Wystąpienie progresji u pacjenta na kolejnej linii leczenia skutkuje przejściem do stanu „leczenie objawowe”. W każdym stanie zdrowia może wystąpić zgon pacjenta.

Autorzy modelu w celu wyboru odpowiedniej metody modelowania przeanalizowali modele opisane w innych odnalezionych analizach ekonomicznych w CLL, MCL i

chłoniakach nieziarniczych złożonych do agencji HTA: brytyjskiej (NICE), kanadyjskiej (pCODR) oraz holenderskiej (Zorginstituut Nederland). Zidentyfikowano występowanie wielu różnych metod modelowania. Najczęściej wykorzystywano model Markowa. Stosowano również modele zbudowane na bazie krzywych przeżycia (ang. *area under curve, AUC*), które także były akceptowane przez agencje HTA.

Model zastosowany w niniejszej analizie wykorzystuje model AUC ze śledzeniem czasu przebywania w stanie po progresji. Śledzenie to jest wykorzystywane do oceny czasu na leczeniu oraz do naliczania kosztów i użyteczności.

Sposób modelowania został określony biorąc pod uwagę sposób postępowania i ścieżkę leczenia pacjentów z CLL z nawrotem lub opornością na wcześniejszą terapię. Model zbudowano tak by umożliwić uwzględnienie występowania zdarzeń mających wpływ na koszty i użyteczności w przebiegu leczenia pacjentów z CLL. Dodatkowo podczas budowy modelu brano pod uwagę dostępność danych z badań klinicznych umożliwiających sparametryzowanie modelu. Zróżnicowanie odpowiedzi na całkowitą i częściową pozwala na zróżnicowanie kosztów i użyteczności w zależności od poziomu odpowiedzi.

Odpowiedź częściowa z limfocytozą po ibrutynibie jest traktowana w modelu jak odpowiedź częściowa. Odpowiedź częściowa z limfocytozą jest często obserwowana podczas terapii ibrutynibem. Ibrutynib hamuje kinazę biorącą udział w ścieżkach sygnałowych dla receptorów limfocytów B. W przypadku tej terapii limfocytoza nie wskazuje na progresję choroby a na redystrybucję limfocytów z węzłów chłonnych do krążenia obwodowego.²⁹

Uwzględnienie w modelu kolejnej linii leczenia po ibrutynibie i komparatorach wynika z faktu stosowania u pacjentów z CLL wielu linii leczenia. Przeżycie całkowite raportowane w publikacjach rzadko dotyczy jednej linii leczenia, gdyż pacjenci po niepowodzeniu terapii często rozpoczynają leczenie kolejną. Dodatkowo modele uwzględniające kilka linii są preferowane przez agencje HTA. W modelu wykorzystanym do niniejszej analizy założono, że stosowane terapie w kolejnej linii leczenia nie wpływają na przeżycie całkowite występujące w badaniu. Takie założenie wynikało z charakterystyki pacjentów z badania, do którego włączono pacjentów stosujących często wcześniej kilka linii leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego OS zmniejsza się dla kolejnych terapii. Dodatkowo nie zidentyfikowano danych umożliwiających zmianę tego założenia. Kolejna linia leczenia może prowadzić do wystąpienia okresu bez progresji a tym samym do zwiększenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów.

W modelu uwzględniono korektę po to wy cyklu.

2.6 Komparatory

Nie istnieje jedna ścieżka terapeutyczna dla pacjenta z CLL po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia. Wybór schematu chemioterapii zależy od wielu czynników w tym czynników prognostycznych do których należy wiek, występowanie mutacji (np.

delecji 17p}, czas remisji na wcześniejszej terapii, tolerancja chemioimmunoterapii. Z tego względu w procesie wyboru komparatorów dla ibrutinibu brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych.⁵

Efektywność kosztową ibrutinibu porównano z:

- ofatumumabem;
- schematem chemioterapii BR (bendamustyną, rytuksymabem);
- schematem chemioterapii R-HDMP (rytuksymabem, metyloprednizolonem w dużych dawkach).

Uzasadnienie wyboru komparatorów zostało bardziej szczegółowo zamieszczone w analizie decyzyjnej dołączonej do wniosku.⁶

2.7 Dostępność danych

W tym rozdziale opisano dostępność danych dla ocenianych interwencji.

W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby analizy klinicznej odnaleziono:

- dla ibrutinibu:
 - o 1 badanie RCT porównujące ibrutinib z ofatumumabem (RESONATE);⁵
 - o 2 opisy przypadków (Byrd 2013⁷, Farooqui 2015⁸);
 - o 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej z wynikami opublikowanymi na stronie clinicaltrials.gov NCT01744691;⁹
- dla ofatumumabu:
 - o 1 badanie RCT porównujące ibrutinib z ofatumumabem (RESONATE);⁵
 - o 1 badanie RCT porównujące ofatumumab z wyborem lekarza (wyniki badania opublikowane na stronie clinicaltrials.gov);¹⁰
 - o 3 opisy przypadków (Ogawa 2013,¹¹ Patton 2015¹², Wierda 2011¹³);
- dla BR:
 - o 2 opisy przypadków (Fischer 2011,¹⁴ Dietzchen 2011¹⁵);
 - o 1 badanie randomizowane z wynikami na stronie clinicaltrials.gov NCT01056510;¹⁶
- dla R-HDMP:
 - o 1 prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Dungarwalla 2008);¹⁷
 - o 2 opisy przypadków (Pilecky 2011,¹⁸ Castro 2008¹⁹).

Odnalezione badania różniły się charakterystyką włączanej populacji

BR

W publikacji Fischer 2011¹⁵ zamieszczono krzywą Kaplana-Meiera dla OS. W badaniu tym uczestniczyli chorzy mający lepsze rokowanie niż w badaniu RESONATE biorąc pod uwagę mniejszy odsetek pacjentów >65. roku życia, z delecją 17p oraz mniejszą liczbę

wcześniejszych terapii. Tym samym naiwne porównanie wyników z tego badania z wynikami badania RESONATE nie jest rekomendowane i nieuzasadnione zgodnie z zasadami EBM.

W badaniu Dietzchenia 2011¹⁴ uczestniczyło tylko 15 chorych. Na stronie clinicaltrials.gov dla badania NCT01056510 nie opublikowano krzywej przeżycia.

R-HDMP

W badaniu Dungarwalla 2008¹⁷ brało udział 14 pacjentów, w Castro 2008¹⁹ 14 pacjentów, w Pileckyte 2011¹⁸ 29 pacjentów. W publikacji Castro 2008¹⁹ i Pileckyte 2011¹⁸ raportowano krzywą Kaplana-Meiera dla OS i PFS. W obu badaniach populacja miała lepsze rokowanie w porównaniu z badaniem RESONATE biorąc pod uwagę wiek, liczbę wcześniej stosowanych terapii oraz odsetek pacjentów z delecją 17p. Tym samym naiwne porównanie wyników z tego badania z wynikami badania RESONATE nie jest rekomendowane i nieuzasadnione zgodnie z zasadami EBM

2.7.1 PFS i OS komparatorów

Wybór sposobu porównania ibrutynibu z komparatorami był warunkowany dostępnością danych. W przypadku braku wyników badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z komparatorem wykonano porównanie pośrednie:

1. klasyczne przez wspólną interwencję;
2. z zastosowaniem metody MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparisons*).²⁰

Porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC było wykonywane tylko w przypadku braku możliwości wykonania klasycznego porównania pośredniego oraz gdy dane z publikacji spełniały warunki wykonania MAIC^{20,21} Szczegółowo metodę MAIC i uzasadnienie jej wykonania zamieszczono w rozdziale 2.9.

Odnalezione w toku przeglądu systematycznego badania pozwalają na wykonanie porównania bezpośredniego między ibrutynibem a ofatumumabem, porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza (przez ofatumumab) oraz porównania pośredniego metodą MAIC między ibrutynibem a schematem BR.

2.8 Porównanie pośrednie z wyborem lekarza

Na spotkaniu ekspertów wskazano, że komparatorem dla ibrutynibu powinien być schemat R-HDMP. Odnalezione badania dla R-HDMP charakteryzują się małą liczebnością pacjentów (Dungarwalla 2008: N=14;¹⁷ Pileckyte 2011: N=29;¹⁸ Castro 2008: N=14¹⁹). Wnioskowanie o skuteczności schematu na podstawie badań o małej populacji jest obarczone dużym błędem. Ponadto porównanie wymagało raportowania w publikacji krzywej Kaplana-Meiera dla OS i PFS. Takie krzywe zamieszczono w badaniu Pileckyte 2011 (największe z odnalezionych, N=29), jednak charakterystyka populacji między tym badaniem a badaniem ibrutynibu znacznie się różni. Ponadto zidentyfikowano rozbieżność rokowania między populacją określoną kryteriami

włączenia a populacją włączoną do badania Pileckyte 2011 (na podstawie charakterystyki populacji włączonej). Opisane powyżej czynniki znacznie obniżają wiarygodność analizy MAIC, z tego względu nie wykonano analizy MAIC na podstawie wyników badań R-HDMP.

Porównanie efektywności kosztowej ibrutynibu i R-HDMP wymaga wprowadzenia skuteczności R-HDMP względem ibrutynibu. W toku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie NCT01313689¹⁰ umożliwiające wykonanie porównania pośredniego między ibrutynibem a terapią wybraną przez lekarza. Choć wybór lekarza nie jest komparatorem w niniejszej analizie to wyniki dla tej interwencji pozwalają na określenie skuteczności R-HDMP. Założono, że skuteczność R-HDMP będzie taka sama jak skuteczność wyboru lekarza. Takie założenie wynikało z braku wiarygodnych danych klinicznych dla R-HDMP. Ramię badania dla terapii wybranej przez lekarza ma odzwierciedlać obecną praktykę leczenia pacjentów z CLL. Skuteczności obserwowanej w ramieniu nie można przypisać konkretnej terapii, ale należy się spodziewać, że wybór terapii był ukierunkowany na uzyskanie najlepszych efektów leczenia. Tym samym przyjęcie wartości uzyskanej z takiego ramienia wydaje się być optymalnym wyborem w kontekście braku danych dla schematu R-HDMP.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera. Metoda wymaga aby metodyka porównywanych badań była zbliżona. Porównano badania pod względem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki) oraz protokołu badania. Zidentyfikowano znaczące różnice w zakresie kryteriów włączenia. Do badania NCT01313689¹⁰ włączano pacjentów z oporną na fludarabinę postacią CLL z masywną limfadenopatią („bulky disease“). Aby wynik porównania pośredniego odnosił się do różnic skuteczności a nie różnic w charakterystyce populacji przed porównaniem pośrednim wykonano analizę MAIC. Analiza ta pozwoliła na skorygowanie wyników poprzez dopasowanie populacji badania RESONATE tak by była zbliżona do populacji badania NCT01313689¹⁰. Porównanie wykonano wykorzystując dane z badania RESONATE z 9-miesięcznego okresu obserwacyjnego (publikacja Byrd 2014³ oraz Hillmen 2014⁹⁷). Analiza dla 9-miesięcznego okresu obserwacyjnego ma tę przewagę, że oparta jest na danych dla których zaburzający wpływ efektu cross-over na wynik OS był stosunkowo niewielki. Tym samym możliwe jest pominięcie wykonania korekty efektu cross-over i tym samym wykorzystanie danych pojedynczych pacjentów w analizie MAIC. Wyniki porównania pośredniego zostały zaprezentowane na konferencji IWCLL w 2015 roku.²²

Metoda MAIC została opisana w rozdziale 2.9 i 7.6. Szczegóły metodyki porównania pośredniego zostały opisane w aneksie 7.4. Wyniki porównania pośredniego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 2 Wyniki porównania pośredniego między ibrutinibem a wyborem lekarza poprzez ofatumumab.

	HR	95%CI
PFS	■	■
OS	■	■

* występują niewielkie rozbieżności między publikacją konferencyjną a analizą wykonaną przez autorów modelu, mają one marginalny wpływ na wyniki analizy

2.9 Metoda MAIC

Uzasadnienie wykonania MAIC

Stwierdzono dużą heterogeniczność badań dla ocenianych interwencji pod względem charakterystyki populacji (patrz 2.7). Różnice dotyczyły znaczących parametrów, do których należy wiek, odsetek >65 r.ż., liczba wcześniejszych terapii, odsetek chorych z >3 wcześniejszymi terapiami, występowanie mutacji del 17p lub 11q.

Obserwowane różnice pomiędzy interwencjami dla PFS i OS mogą być wynikiem heterogeniczności badań a nie różnic w skuteczności leków. Z tego względu naiwne porównanie wykorzystujące dane bezpośrednio z badania (bez jakiegokolwiek korekty) jest nieuzasadnione oraz mało wiarygodne.

Metoda MAIC

W związku z powyższym autorzy modelu zastosowali innowacyjną metodę porównania pośredniego MAIC, której celem jest zniesienie heterogeniczności badań a przez to wiarygodniejsze porównanie interwencji.

Metoda MAIC została opisana w publikacji Signorovitch 2012^{20,21} Celem metody jest porównanie pośrednie interwencji poprzez skorygowanie efektu o różnice wynikające z rozbieżności pomiędzy populacjami badań. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów (IPD) przynajmniej jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak by określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany dla populacji zbliżonej do populacji badania komparatora.

Metoda MAIC choć nowa została już zastosowana w analizach ekonomicznych składanych do NICE, tj. w analizie dla bortezomibu w szpiczaku mnogim (pozytywna rekomendacja),²² dazatynibu i nilotynibu (pozytywna rekomendacja) w I linii przewlekłej białaczki szpikowej.²⁴ Opublikowano również wyniki analizy MAIC dla chorób nieonkologicznych.²⁵ Należy mieć na uwadze, iż chociaż metoda MAIC nie jest jeszcze powszechnie stosowana, w przypadku, gdy nie ma możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego ani porównania przy wykorzystaniu metod pośrednich,

MAIC jest traktowana, jako rozwiązanie dopuszczalne, obarczone pewnymi ograniczeniami, jednak pozwalająca w bardziej wiarygodny sposób oszacować kosztową efektywność ocenianej interwencji niż oszacowania wynikające z porównania naiwnego.

Porównanie ibrutynibu z komparatorami metodą MAIC zostało wykonane zgodnie z metodyką opisaną w publikacji Signorovitch 2012.^{20,21}

Wybór badań i walidacja

Autorzy publikacji Signorovitch 2012 rekomendują aby kryteria włączenia do porównywanych badań były zbliżone lub węższe dla interwencji bez IPD tak aby populacja komparatora (badanie bez IPD) zawierała się w populacji badania ibrutynibu.

Do analizy MAIC kwalifikowały się badania raportujące wyniki dla PFS i OS w formie krzywej Kaplana-Meiera oraz o podobnych kryteriach włączenia jak w badaniu RESONATE. Wymienione warunki spełniło badanie: Fischer 2011¹⁵ dla BR (Tab. 3).

Charakterystykę populacji wybranych badań zestawiono w Tab. 4

Tab. 3 Podobieństwo populacji badania RESONATE z populacją badań komparatorów raportujących krzywą Kaplana-Meiera dla PFS i OS.

Schemat	Badanie	Podobieństwo z badaniem RESONATE	Wnioski
BR	Fischer 2011 ¹⁵	Populacja o lepszym rokowaniu niż w badaniu RESONATE: mniejsza mediana wcześniejszych terapii 2 vs 3, mniejszy odsetek pacjentów z ≥ 3 wcześniejszymi terapiami 43% vs 53%, mniejszy odsetek pacjentów z mutacją 17p 19% vs 32%	Zastosowano MAIC
R-HDMP	Pileckyte 2011	Kryteria włączenia sugerują, że włączani pacjenci są z grupy dużego ryzyka, jednak charakterystyka populacji wskazuje na lepsze rokowanie niż w badaniu RESONATE. Dodatkowo populacja pacjentów w badaniu jest niewielka <30 . Znaczne różnice w charakterystyce pomiędzy populacją tego badania i badania ibrutynibu, rozbieżność rokowania pomiędzy populacją określoną kryteriami włączenia a populacją włączoną do badania oraz mała liczebność tego badania znacznie obniża wiarygodność MAIC.	Brak możliwości wykonania wiarygodnego MAIC. Przyjętym rozwiązaniem w modelu jest przypisanie R-HDMP skuteczności obserwowanej w grupie z wyborem lekarza z badania NCT01313689 ¹⁰ (patrz rozdział 2.8).
	Castro 2008	Kryteria włączenia sugerują, że włączani pacjenci są z grupy dużego ryzyka, jednak charakterystyka populacji wskazuje na lepsze rokowanie niż w badaniu RESONATE. Dodatkowo populacja pacjentów w badaniu jest niewielka <20 .	

Tab. 4 Charakterystyka populacji badań, które zakwalifikowano do porównania metodą MAIC.

	Ibrutynib	BR
Publikacja	Byrd 2014 ² (RESONATE)	Fischer 2011 ¹⁵
N	195	78
Mediana wieku (zakres)	67 (30-88)	66,5 (42-86)
W wieku ≥65. r.ż. n (%)	118 (60,5%)	24 (30,8%)
Delecja 17p, n (%)	63 (32,3%)	14 (17,9%)
Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)	3 (1-12)	2 (1-5)
Pacjenci z ≥3 wcześniejsze terapie, n (%)	103 (52,8%)	18 (23,1%)
Odsetek odpowiedzi na leczenie	90%	59%
Mediana PFS w miesiącach	Nie osiągnięta (77% bez progresji po 18 miesiącach)	15,2
Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach	Nie osiągnięta (85% żyjących po 18 miesiącach)	33,9

Analiza statystyczna

Porównanie metodą MAIC zostało wykonane w programie SAS wersja 9.2 zgodnie z opisem z publikacji Signorovitch.^{20,21}

Pierwszym krokiem było porównanie kryteriów włączenia i wyłączenia pomiędzy badaniem RESONATE a badaniami komparatorów. Dane indywidualne pacjentów (IPD), którzy byli wyłączeni z badań komparatorów zostały wykluczone z puli IPD.

Pozostałe IPD z badania RESONATE dopasowano do charakterystyki populacji komparatora. Proces ten uwzględniał ważenie puli pacjentów i ich wyniku zdrowotnego tak by końcowa charakterystyka populacji odpowiadała tej z badania komparatora. Rzeczywiste wagi reprezentują odwrotność szansy bycia zakwalifikowanym do RESONATE vs bycia zakwalifikowanym do badania komparatora. Po wykonaniu ważenia uzyskane wyniki można porównywać pomiędzy upodobnionymi populacjami.

Wpływ ważenia na informację statystyczną dostępną z IPD jest sprawdzany poprzez oszacowanie efektywnej liczebności próby badanej. Wartość jest liczona na podstawie kwadratu sumy wag podzielonej przez sumę kwadratów wag. Maksymalna efektywna liczebność próby badanej pojawia się w przypadku, gdy wszyscy pacjenci mają podobne wagi.

W pierwszej kolejności analiza MAIC została wykonana przy wykorzystaniu wszystkich raportowanych parametrów populacji. Perfekcyjne dopasowanie dla wszystkich parametrów jest trudne do osiągnięcia, szczególnie gdy w badaniu raportowano znaczną liczbę parametrów. Generalnie im więcej uwzględnionych parametrów tym mniejsza

efektywna liczebność próby badanej. Gdy efektywna liczebność próby badanej jest za mała, upodobniona populacja nie zawiera dostatecznej informacji statystycznej do wykonania porównania. Tym samym zasadne jest wtedy wykorzystanie w MAIC mniejszej liczby parametrów. Z tego względu parametry raportowane w badaniach uszeregowano zgodnie z wpływem parametru na skuteczność leczenia po konsultacji autorów modelu z klinicystami. Następnie wykonywano analizę z opuszczaniem kolejnych parametrów (zaczynając od najmniej ważnych) do osiągnięcia zadowalającej efektywnej liczebności próby badanej oraz do dobrego dopasowania populacji.

Uzyskiwanie wyniku skuteczności z upodobnionych populacji

Skorygowany (dzięki MAIC) całkowity odsetek odpowiedzi oraz odpowiedź całkowitą oszacowano poprzez wykorzystanie wag obliczonych algorytmem z publikacji Signorowitch 2012.^{20,21} Iloraz szans między ibrutynibem a komparatorem oszacowano poprzez porównanie skorygowanego odsetka odpowiedzi dla ibrutynibu z wartością z publikacji badania komparatora. Dla zmiennych będących czasem do wystąpienia zdarzenia (PFS i OS) oszacowano ważoną krzywą Kaplana-Meiera dla upodobnionej populacji ibrutynibu. Skorygowaną krzywą dla ibrutynibu porównano z krzywą Kaplana-Meiera z publikacji komparatora. Krzywą dla komparatora sczytano z publikacji za pomocą programu DigitzeIt. Sczytane dane z krzywej postużyły do odtworzenia zestawu danych dla indywidualnych pacjentów. Do odtworzenia zestawu danych wykorzystano metodę Tierney 2007.²⁶ Uzyskany zestaw danych indywidualnych pacjentów razem z zestawem dla ibrutynibu został analizowany wykorzystując ważony model proporcjonalnego hazardu Coxa.

Selekcja parametrów

Poniżej zestawiono parametry w kolejności od najważniejszego do najmniej ważnego dla rokowania.

1. Występowanie delecji 17p
2. Liczba wcześniejszych terapii
3. Występowanie oporności na analogi puryn
4. Wiek
5. Stopień zaawansowania Binet/RAI
6. Występowanie niezmutowanych genów IgVH
7. Choroba z obecnością dużej masy guza („bulky disease“)
8. Stężenie beta-2-mikroglobuliny (>3,5 mg/l)
9. Występowanie mutacji 11q
10. ECOG 0 vs 1
11. Klirens kreatyniny
12. Płytki krwi
13. Rasa
14. Płeć męska
15. Występowanie delecji 13q
16. Poziom hemoglobiny

- 17. Liczba limfocytów
- 18. Trisomia 12
- 19. Liczba leukocytów

Wyniki dopasowania

Wyniki dopasowania uwzględniającego wszystkie parametry raportowane w publikacji komparatorów zamieszczono w aneksie 7.6

Wyniki MAIC dla OR (ORR, CR) i HR (PFS, OS) dla wszystkich wykonanych scenariuszy zamieszczono w aneksie 7.6

W Tab. 5 podsumowano wartości OR dla ORR i CR oraz HR dla PFS i OS dla następujących scenariuszy:

- Scenariusz bez korygowania: dopasowanie populacji tylko poprzez odjęcie IPD pacjentów, którzy byli wykluczani w badaniach komparatora;
- Scenariusz podstawowy: wynik scenariusza z korektą uwzględniającą jak największą liczbę parametrów z jak najmniejszą utratą informacji statystycznej;
- Scenariusz alternatywnej analizy: pozwalają na sprawdzenie wyniku analizy dla innego zestawu wartości. Zamieszczono poglądowo z uwagi na brak uzasadnienia do zmiany wartości scenariusza podstawowego. Wartości wybrane do scenariusza podstawowego to optymalne dopasowanie charakterystyk populacji porównywanych interwencji przy zachowaniu efektywnej wielkości próby.

Tab. 5 Wyniki analizy MAIC dla porównania ibrutinibu z BR.

Scenariusz	Liczba uwzględnionych parametrów populacji	Efektywna liczebność próby badanej	OR (95% CI)		HR (95% CI)	
			ORR	CR	PFS	OS
BR						
Bez korekty*	■	■	■	■	■	■
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■
Alternatywna analiza	■	■	■	■	■	■

* dopasowanie populacji tylko poprzez odjęcie IPD pacjentów, którzy byli wykluczani w badaniach komparatora

Ocena PFS w badaniach

Oprócz różnic w charakterystyce populacji sprawdzono rozbieżności w ocenie PFS między badaniami uwzględnionymi w MAIC. Kryteria PFS i odpowiedzi na leczenie dla badań zestawiono w Tab. 6.

Tab. 6 Kryteria odpowiedzi na leczenie oraz PFS w badaniach uwzględnionych w MAIC.

Badanie	Terapia	Podmiot oceniający	Definicja odpowiedzi/PFS	Liczebność próby badanej
RESONATE	ibrutinib ofatumumab	Badacz	Hallek 2008 ^{27*}	195
				196
Fischer 2011 ¹⁴	BR	Badacz	Cheson 1996 ²⁸	83

* zmodyfikowane kryteria w celu wykluczenia limfocytozy jako jedynego kryterium progresji choroby dla pacjentów leczonych inhibitorem receptorów limfocytów B (Cheson 2012,²⁹ Hallek 2012³⁰).

Rekomenduje się wykorzystanie w analizie danych z badania RESONATE pochodzących z oceny badacza, gdyż:

- Pozwala to na lepsze odzwierciedlenie czasu, w którym pacjent uzyskuje korzyść z leczenia ibrutinibem.

Pacjenci, którzy czasowo zaprzestawali leczenia ibrutinibem z powodu działań niepożądanych doświadczali powiększenia węzłów chłonnych. Zgodnie z oceną niezależnej komisji część z tych pacjentów była liczona jako pacjenci z progresją mimo trwającej odpowiedzi na leczenie. W badaniu opisani pacjenci wracali do leczenia ibrutinibem i dalej uzyskiwali korzyść z leczenia mimo iż niezależna komisja przypisała im status po progresji.

- Pozwala to na lepsze odzwierciedlenie praktyki klinicznej.

Oceny dokonywał nie jeden zespół (komisja) a indywidualni badacze sprawujący opiekę nad pacjentem. Niezależna komisja wymagała by odpowiedź na leczenie była udokumentowana przez kolejne wykonanie tomografii komputerowej. Takie potwierdzenie nie jest konieczne w praktyce klinicznej. Części pacjentów nie wykonano kolejnego badania lub część z nich została zakwalifikowana zgodnie z wcześniej opisanym mechanizmem do stanu po progresji.

2.10 Metoda ekstrapolacji

Ekstrapolacja danych dla PFS i OS jest konieczna z uwagi, że w momencie zakończenia okresu obserwacyjnego w większości badań klinicznych punkt końcowy nie wystąpił u znacznego odsetka pacjentów. Metoda ekstrapolacji krzywych przeżycia jest często stosowana w modelach ekonomicznych i jest akceptowana przez agencje HTA. Ekstrapolacji dokonano wykorzystując dane z poziomu pacjenta z badania RESONATE dla okresu 16-miesięcznego. Wykorzystano dane z najdłuższego dostępnego okresu

obserwacyjnego mimo braku opublikowania tych danych w pełnym tekście. Takie działanie pozwala na bardziej wiarygodną ekstrapolację danych a tym samym bardziej wiarygodną analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie analizy. Dane 16-miesięczne zostały przedstawione w postaci plakatu na konferencji HOPA w marcu 2015 rok.⁵¹

Do danych dopasowano krzywe o rozkładzie: wykładniczym, Weibulla, log-normalnym, log-logistycznym.

Ocenę stopnia dopasowania krzywych oceniono biorąc pod uwagę kryteria statystyczne:

- kryterium informacyjne Akaikego (AIC);
- bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC).

Brano także pod uwagę wizualny przebieg krzywej względem danych z badania oraz przebieg krzywej w dalszym horyzoncie czasowym.

Ocena dopasowania krzywych musi uwzględniać również kliniczne prawdopodobieństwo przebiegu krzywych w szczególności, kiedy punkt końcowy nie został osiągnięty u znacznego odsetka populacji badania.⁵² Rozkład wykładniczy zakłada stałe ryzyko zdarzeń, natomiast w rozkładzie log-normalnym i log-logistycznym ryzyko zmniejsza się w czasie. Stwierdzono, że rozkład log-normalny jest odpowiedni do modelowania przeżycia w onkologii,⁵² jednak biorąc pod uwagę krótki okres obserwacyjny badań klinicznych długi płaski ogon obserwowany pod koniec krzywej może wystąpić za wcześnie z powodu braku wystarczającej liczby późno występujących zdarzeń. Z uwagi, że rozkład Weibulla wiąże się z gwałtowniejszym spadkiem przeżycia jest często rozważany jako klinicznie prawdopodobny i często stosowany do modelowania PFS i OS. Z uwagi na dużą liczbę cenzorowanych pacjentów (<40% pacjentów z progresją w ramieniu ibrutynibu i <25% pacjentów zmarło w ramieniu ibrutynibu i ofatumumabu) wybrano rozkład Weibulla. Jest to podejście konserwatywne.

W modelu pozostawiono możliwość zmiany rozkładu Weibulla na rozkład o najlepszym dopasowaniu wg kryteriów statystycznych (AIC i BIC). Jeśli rozkład Weibulla jest najlepiej dopasowanym wg AIC i BIC model umożliwia wybór kolejnego najlepiej dopasowanego wg AIC i BIC.

2.10.1 Ekstrapolacja PFS

Kryteria statystyczne AIC i BIC wskazują, że rozkład Weibulla jest najlepiej dopasowany do danych dla PFS zarówno dla

- indywidualnego dopasowania krzywych dla ibrutynibu i ofatumumabu;
- jak i dla dopasowania wspólnego z uwzględnieniem współzmiennej będącej stosowaną terapią (Tab. 7).

Wartości AIC i BIC wskazują na słabe dopasowanie krzywej ogólnej ze współzmienną do danych. Ponadto wizualna ocena przebiegu krzywych dla ofatumumabu i ibrutynibu wykazała, że wyznaczone krzywe mają odmienny kształt (porównaj Ryc. 1). Z tego

względem w analizie wykorzystano krzywe przeżycia wyznaczone oddzielnie dla ibrutynibu i ofatumumabu.

Wizualna ocena przebiegu krzywych wykazała, że dla innych rozkładów (wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny) po 5 latach od rozpoczęcia terapii znaczący odsetek pacjentów z ramienia ibrutynibu nie doświadczył progresji (Ryc. 1). W analizie podstawowej przyjęto rozkład Weibulla, gdyż jest klinicznie prawdopodobny i konserwatywny względem pozostałych rozkładów.

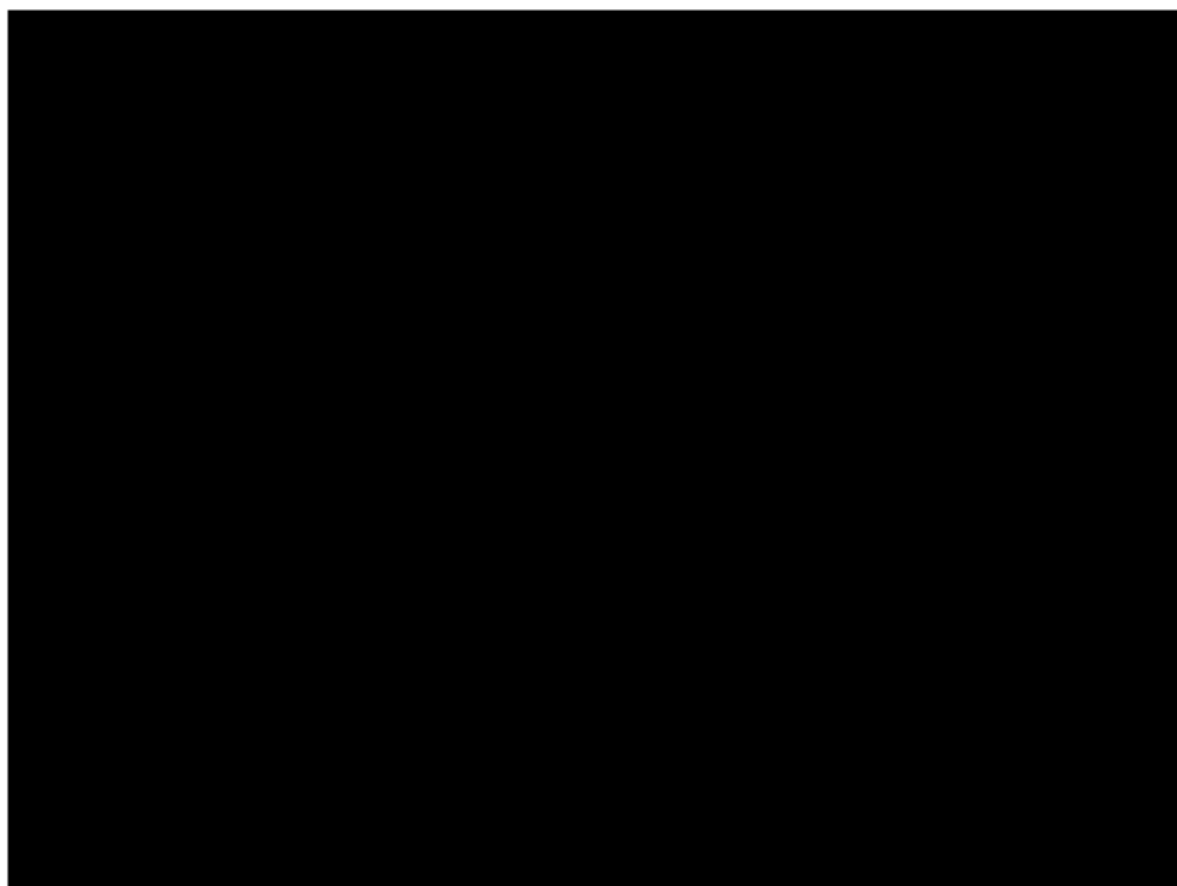
W ramieniu ofatumumabu więcej chorych doświadczyło progresji choroby. Tym samym można uznać, że większa niepewność dopasowania krzywej dotyczy ibrutynibu. Z tego względu w analizie wrażliwości dla ibrutynibu będzie wykorzystany rozkład wykładniczy (na podstawie BIC), który jest mniej konserwatywny w porównaniu do rozkładu Weibulla.

Tab. 7 Kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania RESONATE.³⁴

Rozkład	Krzywa dla ibrutynibu		Krzywa dla ofatumumabu		Krzywa ogólna z współzmienną*	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	267,64	274,19	411,93	418,49	681,51	693,42
Log-normalny	269,31	275,86	447,36	453,92	738,56	750,46
Log-logistyczny	267,85	274,39	434,04	440,6	711,43	723,34
Wykładniczy	268,43	271,71	469,98	473,25	738,41	746,35

* krzywa ogólna, stosowane leczenie jak o współzmienna

Ryc. 1 Ekstrapolowane krzywe przeżycia indywidualne dopasowanie dla ibrutynibu i ofatumumabu dla przeżycia wolnego od progresji z badania RESONATE.²⁴



2.10.2 Ekstrapolacja OS

Wartości AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych były zbliżone (Tab. 8). Ocena wizualna wskazuje na dobre dopasowanie wszystkich ekstrapolowanych krzywych do danych z badania RESONATE (Ryc. 2, Ryc. 3). Z uwagi na brak rozkładu mającego znaczną przewagę w kryterium statystycznym lub ocenie wizualnej w modelu umożliwiono wybór 4 sposobów modelowania OS:

1. zgodnie z rozkładem Weibulla z indywidualnie dopasowanymi krzywymi dla ibrutynibu i ofatumumabu;
2. zgodnie z rozkładem Weibulla z ogólną krzywą i współzmienną będącą stosowanym leczeniem;
3. zgodnie z rozkładem log-normalnym z indywidualnie dopasowanymi krzywymi, gdyż krzywa log-normalna jest wizualnie najlepiej dopasowana do danych z badania II fazy o okresie obserwacyjnym 3 lata (dłuższym niż w badaniu RESONATE) i populacją porównywalną do populacji badania RESONATE (patrz Ryc. 4);
4. zgodnie z rozkładem log-normalnym z ogólną krzywą i współzmienną będącą stosowanym leczeniem (dla ogólnej krzywej wartość AIC była najmniejsza dla rozkładu log-normalnego).

Różnica pomiędzy rozkładem Weibulla z indywidualnie dopasowanymi krzywymi a ogólną krzywą z współzmienną będącą leczeniem jest niewielka. Parametr kształtu w indywidualnym dopasowaniu wynosi 1,5 dla ibrutynibu i 1,5 dla ofatumumabu. Parametr kształtu dla ogólnej krzywej ze współzmienną to 1,5. Indywidualne dopasowanie krzywych daje lepsze dopasowanie do danych dla ibrutynibu i ofatumumabu. Z tego względu scenariusza ze współzmienną nie analizowano w niniejszej analizie.

Należy mieć na uwadze, że w rozkładzie log-normalnym hazard zmniejsza się w czasie, co może być klinicznie mało prawdopodobne (np. przeżycie całkowite w dalszym horyzoncie może być większe niż przeżycie populacji generalnej). Z tego względu, gdy wybrany zostanie rozkład log-normalny krzywa przeżycia ma rozkład log-normalny do 3 roku analizy a następnie krzywa przebiega zgodnie z rozkładem Weibulla. W modelu istnieje możliwość zmniejszenia lub zwiększenia okresu z log-normalnym przebiegiem krzywej. Ustawienie wartości 30 lat jest równoznaczne z przyjęciem modelowania rozkładem log-normalnym w całym horyzoncie analizy.

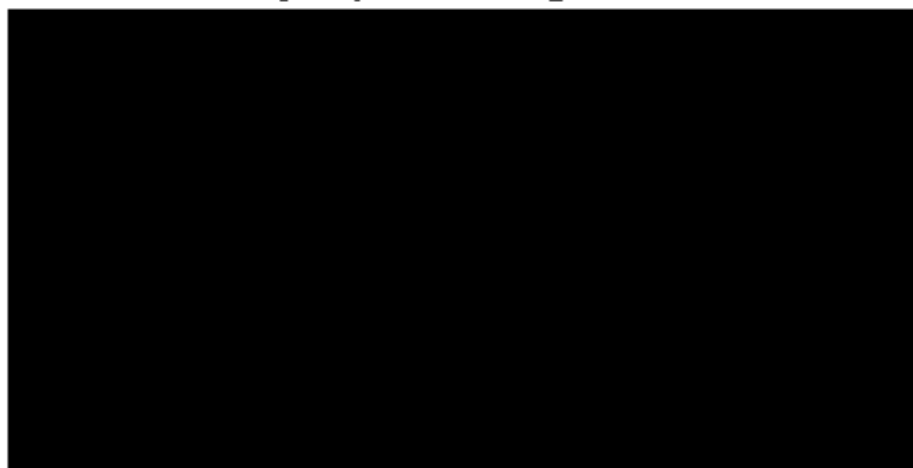
W scenariuszu podstawowym wykorzystano rozkład Weibulla z indywidualnie dopasowanymi krzywymi (sposób 1). Wybór wynikał z konserwatywności założenia a także z klinicznie uzasadnionego wyboru rozkładu Weibulla do modelowania OS. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono wpływ zmiany rozkładu Weibulla na rozkład log-normalny (3 sposób).

Tab. B Kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) na podstawie danych z badania RESONATE.^{3,4}

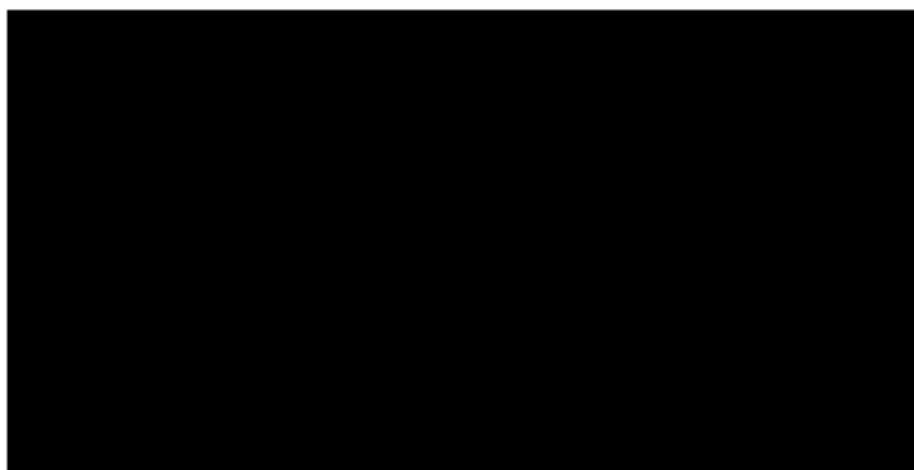
Rozkład	Krzywa dla ibrutynibu		Krzywa dla ofatumumabu		Krzywa ogólna z współzmienną*	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	214,63	221,18	262,47	269,03	475,13	487,04
Log-normalny	214,21	220,76	257,63	264,18	470,16	482,07
Log-logistyczny	214,46	221,01	261,23	267,78	473,69	485,6
Wykładniczy	212,66	215,93	260,47	263,75	473,13	481,07

* krzywa ogólna, stosowane leczenie jako współzmienna

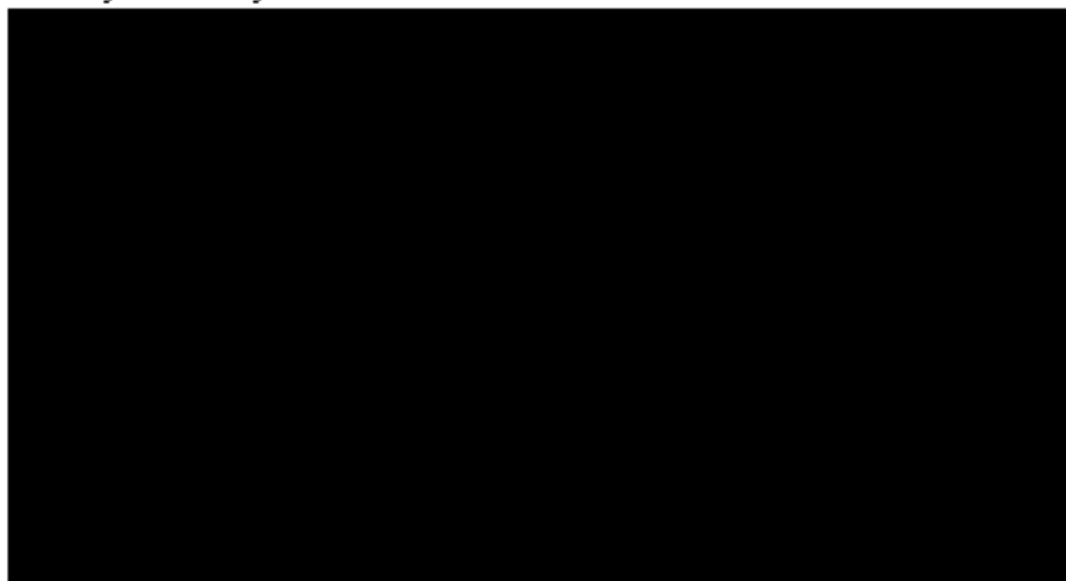
Ryc. 2 Ekstrapolowane krzywe przeżycia indywidualnie dopasowane dla ibrutinibu i ofatumumabu dla przeżycia całkowitego z badania RESONATE.²⁴



Ryc. 3 Ekstrapolowane krzywe przeżycia na podstawie ogólnej krzywej z współzmienną będącą stosowaną terapią dla przeżycia całkowitego z badania RESONATE.²⁴



Ryc. 4 Porównanie dopasowania ekstrapolowanych krzywych do danych z badania ibrutinibu II fazy.²⁴



2.10.3 Wpływ efektu *cross-over* na wyniki

Do daty odcięcia (obserwacja średnio 15,7 miesiąca; do 20 czerwca 2014) dla danych u 148 (75% pacjentów) pacjentów z ramienia ofatumumabu odnotowano progresję z czego 116 pacjentów (59%) rozpoczęło leczenie ibrutynibem.

Występowanie efektu *cross-over* wpływa na oszacowanie OS dla pacjentów z grupy ofatumumabu zawyżając skuteczność tej terapii. Podjęto decyzję o korekcie OS dla ofatumumabu. Testowano 3 metody korekty efektu *cross-over*:

- metodę RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*);
- metodę IPCW (ang. *inverse probability of censoring weights*);
- metodę IPE (ang. *iterative parameter estimation*).

Ostatecznie do korekty o efekt *cross-over* wybrano metodę RPSFT jako najbardziej wiarygodną. Wynik porównania ibrutynibu z ofatumumabem z uwzględnieniem korekty o *cross-over* dla OS to HR= [REDACTED]

Szczegóły korekty o efekt *cross-over* zamieszczono w aneksie 7.7.

2.11 Kliniczne dane wejściowe

W modelu uwzględniono następujące dane kliniczne niezbędne do określenia czasu przebywania w stanach zdrowia wyróżnionych w modelu:

- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- ryzyko zgonu w okresie wolnym od progresji;
- przeżycie wolne od progresji (PFS) na kolejnej linii leczenia;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową;
- odsetek pacjentów, którzy rozpoczną kolejną linię leczenia.

W rozdziale tym opisano źródła danych, przyjęte wartości i założenia dla wymienionych wyżej parametrów. Podsumowanie założeń zamieszczono w Tab. 9

Tab. 9 Podsumowanie założeń dotyczących klinicznych danych wejściowych.

Stan zdrowia	Parametr wejściowy	Sposób wykorzystania parametru w modelu	Ibrutinib	Komparatory	Alternatywne założenie	Uzasadnienie
PFS	PFS	PFS zostało wykorzystane w modelu do określenia czasu przebywania pacjentów w stanie PFS. W modelu wyróżniono ogólne PFS oraz PFS dla nieodpowiadających na leczenie	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem Weibulla modelowana oddzielnie dla każdej z interwencji na podstawie badania RESONATE	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem Weibulla modelowana na podstawie badania RESONATE (ofatumumab). Wprowadzono HR dla komparatorów: na podstawie MAIC lub wyników porównania pośredniego z wyborem lekarza dla komparatorów, dla których nie można było wykonać MAIC.	Krzywa ekstrapolowana dla ibrutinibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Możliwość przypisania HR dla komparatorów za wynikami porównania pośredniego z wyborem lekarza	Rozkład Weibulla jest akceptowany w modelowaniu dla chorób nowotworowych oraz jest najlepiej dopasowany biorąc pod uwagę kryteria statystyczne. Dla ofatumumabu dostępne są wyniki porównania bezpośredniego z ibrutinibem. Dla komparatorów innych niż ofatumumab zastosowano MAIC, gdyż różnice w charakterystyce pacjentów pomiędzy badaniem RESONATE a badaniami komparatorów były znaczne. Brak możliwości wykonania analizy MAIC skutkowało wykorzystaniem danych z porównania pośredniego z wyborem lekarza.
	% odpowiadających na leczenie	Wykorzystano do zróżnicowania PFS w zależności od poziomu odpowiedzi	Dane z ramienia ibrutinibu z badania RESONATE	Dane z ramienia ofatumumabu z badania RESONATE OR z MAIC lub z porównania pośredniego z wyborem lekarza	-	Dla komparatorów innych niż ofatumumab zastosowano MAIC, gdyż różnice w charakterystyce pacjentów pomiędzy badaniem RESONATE a badaniami komparatorów były znaczne. Brak możliwości wykonania analizy MAIC skutkowało wykorzystaniem danych z porównania pośredniego z wyborem lekarza.
	Czas do odpowiedzi	Wykorzystano do przypisania użyteczności i kosztów w zależności od poziomu odpowiedzi w danym cyklu modelu	Krzywa Kaplana-Meiera dla ibrutinibu z badania RESONATE	Krzywa Kaplana-Meiera dla ofatumumabu z badania RESONATE	Brak alternatywnego źródła danych	Nieraportowano w żadnym z badań komparatorów.

Stan zdrowia	Parametr wejściowy	Sposób wykorzystania parametru w modelu	Ibrutynib	Komparatory	Alternatywne założenie	Uzasadnienie
	Ryzyko zgonu podczas PFS	Wykorzystano do zapewnienia by pacjenci, którzy zmarli przed wystąpieniem progresji nie zostali uwzględnieni w stanie po progresji w kolejnych cyklach modelu	Stąły hazard został oszacowany na podstawie danych z badania RESONATE bez zróżnicowania na stosowane leczenie i poziom odpowiedzi na leczenie. Te same ryzyko zgonu w czasie PFS jest przypisane dla ibrutynibu i komparatorów		Brak alternatywnego źródła danych	W badaniu RESONATE zarejestrowano małą liczbę zgonów w czasie PFS. Dane nie wskazują by ryzyko zgonu zależało od stosowanego leczenia.
PPS	PPS	Scenariusz podstawowy: wykorzystano do określenia czasu od progresji do zgonu. PPS uzyskano z różnicy między OS a PFS.	OS modelowano zgodnie z rozkładem Weibulla krzywą modelowaną indywidualnie dla interwencji	HR dla ofatumumabu z analizy z korektą o efekt <i>cross-over</i> . Pozostałe komparatory HR na podstawie analizy MAIC lub porównania pośredniego z wyborem lekarza	Zgodnie z innym rozkładem.	Funkcja parametryczna dopasowana do danych dla ibrutynibu. Korekta o efekt <i>cross-over</i> niebędna by nie przeszacował efektu ofatumumabu.
	% otrzymujących kolejne leczenie	Prawdopodobieństwo stosowania kolejnej linii leczenia po ibrutynibie lub komparatorze wykorzystano do uwzględnienia sposobu postępowania z pacjentem po progresji	Na podstawie danych z ramienia ofatumumabu w 9 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Założono, że prawdopodobieństwo jest takie samo dla wszystkich ocenianych interwencji		Brak alternatywnych źródeł danych	Odsetek rozpoczynających kolejną linię w ramieniu ibrutynibu był mniejszy niż w ramieniu ofatumumabu. Był to spowodowane mniejszym odsetkiem pacjentów z progresją w grupie ibrutynibu. Wykorzystano dane z 9 miesiąca zamiast danych z 16 miesiąca z uwagi na duży odsetek pacjentów w 16 miesiącu, którzy przeszli na leczenie ibrutynibem, co może zaburzyć odsetek pacjentów wymagających kolejnej linii leczenia
	PFS dla kolejnej linii leczenia	Wykorzystano do oceny czasu pozostawiania na kolejnej linii leczenia	Założono, że PFS kolejnej linii leczenia będzie takie samo jak PFS rytuksymabu w badaniu Furman 2014 ³³ (modelowano krzywą Weibulla)		Możliwość zróżnicowania PFS przez HR względem rytuksymabu z badania Furman 2014 ³³	Badanie Furman 2014 ³³ ma najbardziej zbliżoną populację pacjentów do populacji badania RESONATE. Możliwość modyfikacji HR pozwala na testowanie tego parametru w analizie wrażliwości

2.11.1 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla ibrutynibu i ofatumumabu zostało określone na podstawie danych z badania RESONATE.^{34,35} Na podstawie tych danych ekstrapolowano krzywą przeżycia w horyzoncie analizy. Metodę ekstrapolacji szczegółowo opisano w rozdziale 2.10.

Dodatkowe parametry dotyczące okresu bez progresji choroby to odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, czas do odpowiedzi na leczenie, PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, czas na leczeniu, ryzyko zgonu w okresie przed progresją choroby.

2.11.1.1 Odpowiedź na leczenie

Stan przed progresją podzielono na:

- stan z odpowiedzią na leczenie:
 - o z odpowiedzią całkowitą (CR);
 - o z odpowiedzią częściową (PR);
- stan bez odpowiedzi na leczenie (NR/SD).

Częściowa odpowiedź z limfocytozą, często występująca u pacjentów leczonych inhibitorem kinaz uczestniczących w szlakach sygnałnych dla receptorów limfocytów B (ibrutynib, idelalisib), została zakwalifikowana jako odpowiedź na leczenie. Limfocytoza u pacjentów leczonych ibrutynibem nie wskazywała na progresję choroby, ale na redystrybucję limfocytów z węzłów chłonnych do krążenia obwodowego. Takie podejście zostało zastosowane tylko dla ibrutynibu, gdyż wynika z mechanizmu działania leku.²⁹

Uwzględnienie odsetków dla występowania i poziomu odpowiedzi na leczenie umożliwia różnicowanie kosztów i użyteczności w zależności od stanu zdrowia.

Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie zamieszczono w Tab. 10.

Tab. 10 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Interwencja	OR dla ORR vs ibrutynib	Ods etek z odpowiedzią na leczenie	Ods etek pacjent ów bez odpowiedzi na leczenie	Źródło
Ibrutynib	-	90%	10%	RESONATE (ocenione przez badaczy), wyniki po 16 miesiącach leczenia ^{34,35}
Ofatumumab	*	25%	75%	
BR	■	■	■	OR na podstawie wyników MAIC
R-HDMP	■	■	■	Na podstawie wyników porównania pośredniego z wyborem lekarza

* do modelu wprowadzono odsetek z odpowiedzią na ofatumumab bezpośrednio z badania, dla pozostałych komparatorów odsetek był kalkulowany na podstawie wprowadzonej do modelu wartości OR.

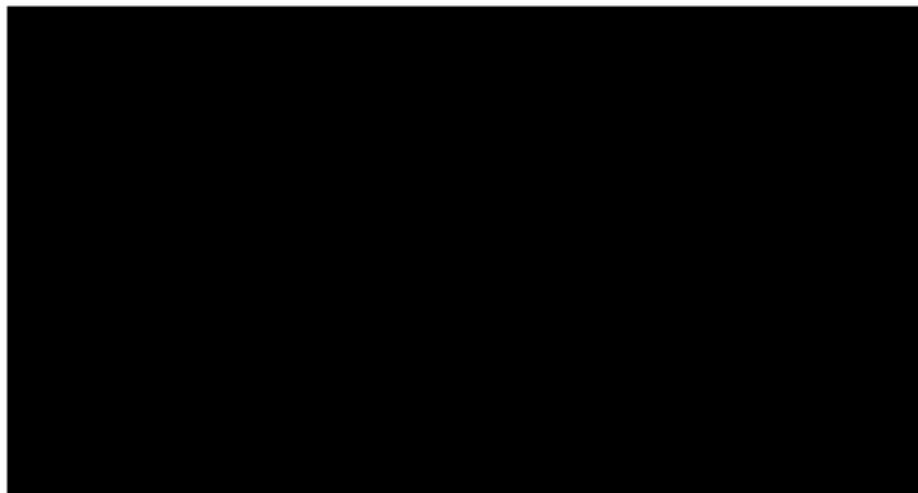
2.11.1.2 Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie został wykorzystany by właściwie oszacować koszty i użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z odpowiedzią w okresie przed zarejestrowaniem odpowiedzi.

Czas do wystąpienia odpowiedzi raportowano tylko w badaniu RESONATE. Z uwagi na brak dostępności danych założono, że czas do wystąpienia odpowiedzi dla komparatorów będzie taki jak dla ofatumumabu. Krzywa Kaplana-Meiera z badania nie wymagała ekstrapolacji, dlatego w modelu wykorzystano wartości odczytane bezpośrednio z krzywej (Ryc. 5).

W aneksie 7.8.1 podano lokalizację danych z krzywych w modelu.

Ryc. 5 Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia odpowiedzi w badaniu RESONATE.³⁴



2.11.1.3 Ogólne PFS i PFS dla pacjentów bez odpowiedzi

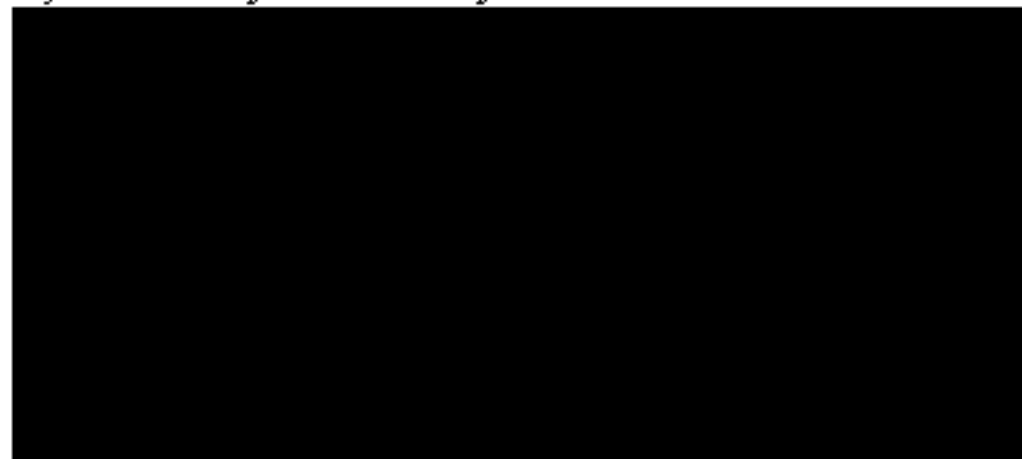
Model szacuje liczbę pacjentów będących w stanie PFS z odpowiedzią na leczenie (PR/CR) oraz liczbę pacjentów w stanie PFS bez odpowiedzi na leczenie (NR/SD - choroba stabilna) w każdym cyku modelu zgodnie z poniższą formułą:

$NR/SD = PFS \text{ (bez odpowiedzi na leczenie)} \times \% \text{ bez odpowiedzi} + \% \text{ jeszcze bez stwierdzonej odpowiedzi} \times \% \text{ z odpowiedzią na leczenie.}$

$PR/CR = PFS \text{ (ogółem)} \cdot NR/SD$

% jeszcze bez stwierdzonej odpowiedzi został oszacowany na podstawie krzywej czasu do wystąpienia odpowiedzi.

PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie dla ofatumumabu i ibrutynibu określono na podstawie badania RESONATE. Dla pozostałych komparatorów przyjęto wartości jak dla ofatumumabu.

Ryc. 6 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania PFS w modelu³⁴

W Tab. 11 zamieszczono wartości parametrów dla ekstrapolowanej krzywej zgodnie z rozkładem Weibulla. W modelu jest możliwość zmiany rozkładu na wykładniczy. Wartości parametrów dla tego rozkładu zamieszczono w aneksie 7.8.2. Rozkład ten będzie testowany w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 11 Parametry rozkładu Weibulla dla przeżycia wolnego od progresji oraz wartości HR dla komparatorów.³⁴

	PFS dla całej populacji			PFS dla nieodpowiadających na leczenie	
	Stała regresji (ang. intercept)	Współczynnik regresji (ang. scale)	HR vs ibrutynib	Stała regresji (ang. intercept)	Współczynnik regresji (ang. scale)
Ibrutynib	████	████	-	████	████
Ofatumumab	████	████	-	████	████
BR	HR na podstawie MAIC		████	Jak dla ofatumumabu	
R-HDMP	HR na podstawie porównania pośredniego ibrutynibu z wyborem lekarza		████	Jak dla ofatumumabu	

2.11.1.4 Czas na leczeniu

Czas trwania terapii dla komparatorów określono na podstawie informacji z Charakterystyki Produktów Leczniczych. Terapia komparatorami trwała do wystąpienia progresji, zgonu lub osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia. Maksymalny czas terapii ustalono korzystając z publikacji oraz po zasięgnięciu opinii ekspertów klinicznych. Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba cykli R-HDMP wynosi 4. Tym samym założono, że maksymalny czas leczenia dla schematu R-HDMP będzie wynosił 5 cykli.

Ibrutynib jest lekiem stosowanym do wystąpienia progresji, tym samym nie określono maksymalnego czasu leczenia dla ibrutynibu.

W modelu czas na leczeniu może być określony na dwa sposoby:

1. czas leczenia określony na podstawie danych o zaprzestaniu leczenia z badania;
2. czas leczenia jest taki sam jak czas do wystąpienia progresji.

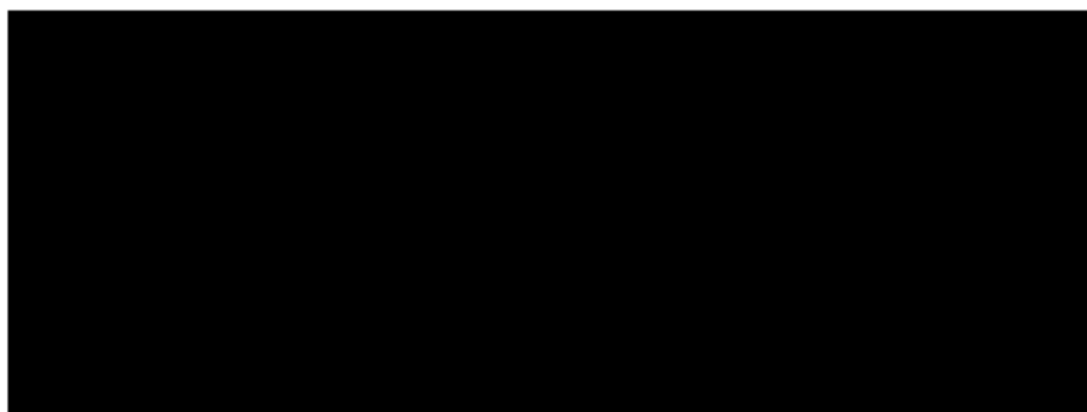
W modelu w scenariuszu podstawowym przyjęto pierwsze rozwiązanie. Uznano, że czas do zaprzestania leczenia dobrze odzwierciedla koszty stosowania leku. Uwzględnia m.in. zaprzestanie leczenia z powodu toksyczności terapii, które również przewiduje program lekowy. Konserwatywnie założono, że w okresie poza horyzontem badania klinicznego czas na leczeniu będzie tożsamy z PFS. Parametr czas na leczeniu wykorzystywany jest w modelu do oceny kosztów substancji czynnej i nie ma wpływu na oszacowanie efektów zdrowotnych. Uznano, że nie jest konieczne testowanie scenariusza 2 w ramach analizy wrażliwości, gdyż scenariusz będzie zawyżał zużycie ibrutynibu.

W aneksie 7.84 podano lokalizację danych z krzywych w modelu.

Tab. 1.2 Maksymalny czas leczenia lekami uwzględnionymi w scenariuszu podstawowym.

	Maksymalny czas leczenia [tygodnie]	Źródło
Ibrutynib	Do zaprzestania leczenia w horyzoncie badania następnie zgodnie z PFS	RESONATE ³⁴
Ofatumumab	24	RESONATE
BR	24	Fischer 2011, ⁴⁵ ChPL rytuksymabu, ⁴⁶ opinia ekspertów ⁴⁷
R-HDMP	20	Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba cykli R-HDMP wynosi 4. ⁴⁷ Tym samym założono, że maksymalny czas leczenia dla schematu R-HDMP będzie wynosił 5 cykli.

Ryc. 7 Krzywa zaprzestania leczenia dla ibrutynibu.³⁴



2.11.1.5 Ryzyko zgonu podczas PFS

Występowanie progresji było śledzone w modelu w celu monitorowania:

- przejścia na kolejną linię leczenia;
- PFS na kolejnej linii leczenia;
- PFS na BSC.

Struktura modelu dopuszcza możliwość przejść ze stanu PFS do zgonu. Wykorzystano informację o ryzyku zgonu w PFS do oszacowania występowania progresji. Występowanie progresji określono korzystając z poniższej formuły:

$$PFS_{T(n-1)} - PFS_{T(n)} - \text{Zgon podczas } PFS_{T(n-1)}$$

W modelu ryzyko zgonu podczas PFS było stałe w czasie. Ryzyko zostało oszacowane na podstawie danych z badania RESONATE (dla połączonych grup ibrutynibu i ofatumumabu). Wynikiem oszacowania jest ryzyko zgonu w cyklu wynoszące 0,57%.³⁴

Wartość ryzyka jest taka sama dla wszystkich ocenianych interwencji.

Ryzyko zgonu podczas PFS pozwoliło oszacować występowanie progresji choroby i nie było wykorzystywane w szacowaniu OS. Przeżycie całkowite było modelowane bezpośrednio z krzywej.

2.11.2 Przeżycie po progresji

Zazwyczaj w modelowaniu uwzględnia się OS wyznaczone bezpośrednio na podstawie danych z badania klinicznego wraz parametryczną ekstrapolacją danych poza horyzont badania. Przy takim rozwiązaniu PFS jest wyznaczone jako różnica między OS a PFS. Takie podejście będzie zastosowane w niniejszej analizie.

2.11.2.1 Przeżycie całkowite

W scenariuszu podstawowym OS na ibrutynibie z badania RESONATE zostało ekstrapolowane zgodnie z rozkładem Weibulla.³⁴ Przeżycie całkowite dla ofatumumabu zostało określone na podstawie ilorazu ryzyk (HR) z badania RESONATE po zastosowaniu korekty o efekt *cross-over*. Szczegóły korekty opisano w rozdziale 2.10.3.

Odrzucono zastosowanie porównania naiwnego polegającego na wyznaczeniu OS dla pozostałych komparatorów bezpośrednio z odnalezionych badań. Przyczyną rezygnacji z porównania naiwnego były znaczące rozbieżności w charakterystyce populacji badania ibrutynibu i badań komparatorów. Z tego względu do wyznaczenia krzywych OS wykorzystano wartości HR wyznaczone metodą MAIC (dla BR) oraz HR z porównania pośredniego ibrutynibu z wyborem lekarza (dla R-HDMP).

Wartości opisujące krzywą OS zgodnie z rozkładem Weibulla oraz wartości HR zamieszczono w Tab. 13.

W aneksie 7.8.3. podano lokalizację danych z krzywych w modelu oraz parametry dopasowanych krzywych dla wszystkich testowanych rozkładów.

Tab. 13 Parametry krzywej OS przebiegającej zgodnie z rozkładem Weibulla oraz wartości HR dla komparatorów²⁴

	Krzywa ogólna ze współzmienną jako stosowaną terapią			Indywidualne dopasowanie krzywych		
	Stała regresji (ang. <i>intercept</i>)	Współczynnik regresji (ang. <i>scale</i>)	Współzmienna dla stosowanej terapii (ofatumumabu)	Stała regresji (ang. <i>intercept</i>)	Współczynnik regresji (ang. <i>scale</i>)	HR vs ibrutynib
Ibrutynib	██████	██████	██████	██████	██████	-
Ofatumumab	HR skorygowany o efekt <i>cross-over</i>					██████
BR	Na podstawie MAIC					██████
R-HDMP	Na podstawie wyników porównania pośredniego ibrutynibu z wybor <i>en</i> lekarza. Dane z badań R-HDMP umożliwiły wykonanie wiarygodnego MAIC z uwagi na małą populację chorych.					██████

2.11.2.2 Kolejna linia leczenia

W modelu umożliwiono stosowanie kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii ibrutynibem lub komparatorem. Kolejna linia terapii nie ma wpływu na przeżycie całkowite, jednak ma wpływ na koszty (koszty terapii) i użyteczność (okres bez progresji na kolejnej linii leczenia wiąże się z większą użytecznością stanu zdrowia pacjenta). Model pozwala na wyłączenie możliwości stosowania kolejnej linii leczenia.

Na potrzeby analizy założono, że kolejną linię leczenia będzie stanowił któryś z refundowanych komparatorów: BR (50%) lub R-HDMP (50%). Takie założenie to efekt trudności określenia kolejnej linii leczenia wynikających z indywidualnego wyboru kolejnej linii leczenia zależnej od wielu czynników (m.in. wystąpienie odpowiedzi na poprzednią linię leczenia, czas trwania odpowiedzi).

2.11.2.2.1 Prawdopodobieństwo otrzymania kolejnej linii leczenia

W praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii będą mieli zastosowaną kolejną linię leczenia. W badaniu RESONATE zebrano informację o odsetku pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu badanej terapii. Z uwagi na małą liczbę progresji w ramieniu ibrutynibu nie można było właściwie ocenić różnicy dla tego parametru pomiędzy ibrutynibem a ofatumumabem. Przyjęty odsetek jest jednakowy dla wszystkich ocenianych interwencji.

Wykorzystano dane z 9 miesiąca badania RESONATE z uwagi, że większość pacjentów z progresją (głównie z ramienia ofatumumabu) do 16 miesiąca skorzystała z możliwości przejścia (*cross-over*) na terapię ibrutynibem. Oszacowany odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia wyniósł ██████

Pacjenci nie korzystający z kolejnej linii leczenia będą objęci leczeniem objawowym (BSC).

2.11.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji na kolejnej linii leczenia

Czas do progresji na kolejnej linii leczenia został oszacowany na podstawie danych z badania Furman 2014 dla ramienia rytuksymabu.³³ Wybrano badanie Furman 2014³³ (ramię rytuksymabu) z uwagi na zbieżną charakterystykę populacji z badaniem RESONATE (w szczególności liczbę wcześniejszych terapii). Dodatkowo model umożliwia zmianę PFS poprzez modyfikację wartości HR dla kolejnej linii leczenia względem ramienia rytuksymabu z badania Furman 2014.³³ W scenariuszu podstawowym wartość HR wynosi 1, tym samym PFS dla kolejnej linii leczenia jest jednakowe z PFS dla rytuksymabu z badania Furman 2014.³³

Pacjenci pozostawali na leczeniu kolejną linią do momentu progresji, zgonu lub osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia. Czas na leczeniu miał wpływ na koszty leków, natomiast nie wpływał na efekty leczenia.

2.11.2.2.3 Leczenie objawowe

Leczenie objawowe to regularne kontrolowanie stanu pacjenta, przetoczenia krwinek czerwonych i płytek, podanie immunoglobulin, czynników G-CSF zgodnie z częstością określoną przez ekspertów klinicznych.⁴⁶ Dane od ekspertów zebrano podczas ankiety lub w czasie trwania spotkania ekspertów (patrz aneks 7.9).

Leczenie objawowe jest rozpoczynane u pacjentów, u których nie zastosowano kolejnej linii leczenia lub po progresji na kolejnej linii leczenia.

2.11.2.3 Zgon

Zgon był szacowany z poniższego wzoru:

$$\text{Zgon} = 1 - \text{OS}$$

W celu zapewnienia, że przeżycie dla modelowanej krzywej OS nie przekracza przeżycia w populacji generalnej w modelu zaimplementowano ryzyko zgonu występujące w populacji generalnej. W przypadku, gdy ryzyko na podstawie OS było mniejsze niż ryzyko w populacji generalnej, model korzystał z ryzyka w populacji generalnej. Dane wprowadzone do modelu pochodziły z tablicy trwania życia z 2014 opublikowanej na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (patrz aneks 7.11).¹⁰⁷

2.11.3 Działania niepożądane

Występujące działania niepożądane mają wpływ na koszty oraz użyteczność stanu zdrowia.

W modelu uwzględniono najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3 i 4 ibrutynibu (≥4%) oraz działania niepożądane 3 lub 4 stopnia, które wystąpiły u ≥5% pacjentów dla przynajmniej jednego komparatora. Jeśli działanie niepożądane występujące w modelu nie było raportowane w badaniu dla danego komparatora założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia wynosi 0%. Spośród

badania R-HDMP włączonych do analizy klinicznej do określenia odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi wykorzystano wyniki badania Castro 2008¹⁹. Badanie wykorzystano z uwagi na dawkowanie podobne do wskazanego przez ekspertów klinicznych.

Tab. 14 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia.

	Ibrutinib	BR	R-HDMP	Ofatumumab
Anemia	4,6%	7,4%	0%	7,9%
Biegunka	4,1%	NR	NR	1,6%
Gorączka neutropeniczna*	4,1%	0,0%	NR	2,6%
Leukopenia*	2,6%	6,5%	NR	0,0%
Neutropenia	16,4%	10,2%	14,3%	13,6%
Trombocytopenia	5,6%	11,9%	14,3%	4,2%
Infekcja*	20,0%	3,4%	7,1%	6,8%
Źródło	RESONATE ²	Fisher 2011 ¹⁵	Castro 2008 ¹⁹	RESONATE ²

NR – nie raportowano; * brak informacji w publikacji badania RESONATE, wartości dla ibrutinibu i ofatumumabu przyjęto za wprowadzonymi przez autorów modelu.

2.11.4 Kluczowe założenia dotyczące klinicznych danych wejściowych

Ważne założenia wykonane na potrzeby analizy wymieniono poniżej:

- Skuteczność komparatora BR określono poprzez wykonanie MAIC. Metoda pozwala na skorygowanie różnic porównywanych populacji. MAIC nie pozwala na usunięcie różnic w protokole badań oraz różnic dla parametrów, które nie były raportowane w publikacji.
- Z uwagi na brak danych założono, że skuteczność R-HDMP będzie odpowiadała skuteczności wyboru lekarza z badania NCT01313689¹⁰.
- Ryzyko zgonu podczas PFS jest niezależne od stosowanego leczenia i poziomu odpowiedzi na leczenie. Ryzyko to oszacowano na podstawie danych z badania RESONATE.
- Założono, że kolejna linia leczenia wpływa na użyteczność stanu zdrowia, koszty, ale nie na przeżycie całkowite.
- Leczenie komparatorem trwało do osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia lub wcześniejszej progresji lub zgonu pacjenta.
- OS w modelu nie może być większe niż występujące w populacji generalnej.
- Założono, że wszystkie kolejne linie leczenia mają takie samo PFS. PFS dla kolejnej linii leczenia określono na podstawie PFS dla rytuksymabu z badania Furman 2014.³³

2.1.2 Użyteczności stanów zdrowia

Wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z CLL. Metodę przeglądu opisano w aneksie 7.2. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Beusterien 2010³⁶ i Tolley 2013.³⁷ Porównanie tych badań zamieszczono w Tab. 15.

Tab. 15 Porównanie publikacji raportujących użyteczności dla populacji z CLL.

	Beusterien 2010 ³⁶	Tolley 2013 ³⁷
Stan publikacji	Pełny tekst	Pełny tekst
Populacja	Generalna	Generalna
Kraj	Wielka Brytania	Wielka Brytania
Metoda	Loterii	Handlowania czasem
Liczba raportowanych stanów zdrowia	4 – dla poziomu odpowiedzi na leczenie 6 – dla toksyczności stosowanej terapii 2 – zależne od linii leczenia	9 – uwzględniające status odpowiedzi, działania niepożądane, progresję choroby

Dodatkowo w modelu i materiałach przekazanych przez wnioskodawcę znajdowały się użyteczności dla stanu PFS z badania RESONATE. Wartości użyteczności z badania RESONATE wyznaczono na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D. Zrezygnowano z wyznaczania użyteczności dla stanu po progresji z badania RESONATE z uwagi na małą liczbę dostępnych obserwacji.

Dane z badania RESONATE połączono z informacjami zawartymi w publikacji Beusterien 2010.³⁶

Publikację Beusterien 2010³⁶ uznano za najbardziej odpowiednią do określenia użyteczności spośród odnalezionych publikacji, gdyż wartość dla PFS w tej publikacji (średnia ważona 0,78) była najbardziej zbliżona do wartości z badania RESONATE (0,799 - patrz Tab. 17).³⁴

Użyteczność na wejściu do modelu została określona na podstawie wyników badania RESONATE na 0,763. Brak progresji skutkowało zwiększeniem wartości użyteczności do 0,799, gdyż w badaniu obserwowano takie zwiększenie względem wartości na wejściu do badania. Zgodnie z danymi z publikacji Beusterien 2010³⁶ pacjenci, którzy doświadczają progresji mają zmniejszoną użyteczność o -12,8%, natomiast chorzy będący w okresie po progresji mogą doświadczyć zwiększenia użyteczności o +4,4% podczas PFS na kolejnej linii leczenia.³⁴

³⁴ Średnia ważona z publikacji Beusterien 2010 dla stanu PFS to 0,78, dla stanu po progresji 0,68, natomiast dla PFS na kolejnej linii leczenia to 0,71.

Zastosowano wartości względne z uwagi na inną wartość bazową użyteczności dla stanu bez progresji w badaniu RESONATE i publikacji Beusterien 2010.³⁶ Wartości użyteczności wykorzystane w modelu zamieszczono w Tab. 16

Tab. 16 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu dla scenariusza podstawowego.

	PFS	Po progresji (na kolejnej linii leczenia)	Po progresji na BSC	Źródło
Bazowa wartość użyteczności (SE)	█	█	█	RESONATE ³⁴
Użyteczność w okresie PFS (SE)	█	-	-	RESONATE ³⁴
Zmniejszenie użyteczności ze względu na progresję	-	-0,098 (0,010)	-0,098 (0,010)	Decrement oszacowany na podstawie % zmiany użyteczności w publikacji Beusterien 2010 ³⁶
Zwiększenie użyteczności wynikające z PFS na kolejnej linii leczenia	-	0,029 (0,003)	-	

Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych nie zostało zbadane w badaniu RESONATE. Z tego względu wartości te pochodzą z publikacji Beusterien 2010.³⁶ W przypadku braku raportowania wartości w publikacji Beusterien 2010³⁶ wykorzystano publikację Tolley 2013.³⁷ Wartości zmniejszenia oszacowano jako zmniejszenie względem wartości bazowej. Na potrzeby modelu przyjęto, że zmniejszenie wynikające z działań niepożądanych będzie trwało 14 dni. Wartości zamieszczono w Tab. 17.

Tab. 17 Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Średnia	SE	Źródło
Anemia	-0,088	0,009	Beusterien 2010 ³⁶
Biegunka	-0,195	0,020	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największą wartość z tabeli (infekcja)
Gorączka neutropeniczna	-0,185	0,019	Brak danych, założono tę samą wartość jak dla trombocytopenii
Leukopenia	-0,185	0,019	Brak danych, założono tę samą wartość jak dla trombocytopenii
Neutropenia	-0,185	0,019	Tolley 2013 ³⁷
Trombocytopenia	-0,123	0,012	Tolley 2013 ³⁷
Infekcja	-0,195	0,020	Tolley 2013 ³⁷

2.13 Kluczowe założenia dla wartości użyteczności

Ważne założenia wykonane na potrzeby analizy wymieniono poniżej.

- Wartości użyteczności: bazowej, dla PFS oraz zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji nie zależą od stosowanego leczenia.
- Założono, że względne zmiany występujące w publikacji Beursterien 2010 będą odpowiadać zmianom dla populacji badania RESONATE.
- Założono, że działania niepożądane 3 i 4 stopnia występują jednokrotnie, a ich koszt i zmniejszenie użyteczności naliczane są w pierwszym cyklu modelu. Takie założenie wynikało ze stosowania zmniejszenia dawki po wystąpieniu działania niepożądanego. Ryzyko wystąpienia kolejnego działania niepożądanego 3 lub 4 stopnia po zmniejszeniu dawki leku jest mniejsze. W publikacji z badania RESONATE nie raportowano informacji o ryzyku wystąpienia kolejnego działania niepożądanego po zmniejszeniu dawki.

2.14 Koszty

2.14.1 Koszty programu lekowego

2.14.1.1 Koszt leku

Koszt ibrutinibu oszacowano na podstawie ceny zadeklarowanej przez wnioskodawcę.

Oszacowano również koszt po uwzględnieniu przekazanego opisu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Oszacowanie ceny zamieszczono w Tab. 18.

Tab. 18 Koszt kapsułki preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy.

	Liczba kapsułek w opakowaniu	Mg w kapsułce	Cena zbytu netto opakowania [zł]	Urzędowa cena zbytu opakowania [zł]	Cena hurtowa opakowania [zł]	Cena kapsułki do modelu [zł]
Bez RSS	■	■	■	■	■	■
Z RSS	■	■	■	■	■	■

W modelu uwzględniono zgodność stosowanej dawki ibrutynibu z zalecaną dawką przez lekarza na ██████ (średnia stosowana dawka/średnia zalecana dawka). Wartość oszacowano na podstawie danych z badania RESONATE.³⁴

Ibrutynib jest lekiem doustnym, tym samym założono, że nie jest ponoszony koszt podania leku. Lek przepisywany jest pacjentowi podczas porad monitorujących leczenie. Dane wejściowe dla kosztu ibrutynibu wprowadza się w arkuszu „Cost inputs” modelu.

2.14.1.2 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania oszacowano na podstawie harmonogramu badań w proponowanym programie lekowym. Zgodnie z harmonogramem pacjent w ciągu roku odbywa 12 porad ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem w programie lekowym.

Tab. 19 Koszt monitorowania w programie lekowym.

Liczba porad w roku	Koszt jednostkowy porady [zł]*
12	104,00

* koszt porady za Tab. 20

Tab. 20 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym³⁵

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00

* 1 punkt = 52 zł

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez wnioskodawcę programie lekowym (patrz aneks 7.3).

Koszt diagnostyki w programie oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w innych programach lekowych dla innych nowotworów układu krwiotwórczego (Tab. 21).

Tab. 2.1 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutinibu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego.³⁸

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt miesięczny [zł]*
5.08.08.00.00018	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	62,4	270,40
5.08.08.00.00019	Diagnostyka w programie leczenia szpiczaka plazmocytozy	54	234,00
5.08.08.00.00020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	54	234,00
5.08.08.00.00061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	54	234,00
5.08.08.00.00073	Diagnostyka w programie leczenia dasutynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) ³⁹	80,29	347,92
Mediana			234,00

* 1 punkt = 52 zł, 1 rok = 12 miesięcy

Ryzyko niedoszacowania kosztu diagnostyki w programie wydaje się małe biorąc pod uwagę małą liczbę badań uwzględnionych w harmonogramie dla proponowanego programu lekowego a liczbę badań wymienionych w obecnie obowiązujących programach lekowych.

Dane wejściowe dla kosztów monitorowania i diagnostyki w programie wprowadza się w arkuszu „Micro cost” modelu.

2.14.2 Koszt schematów chemioterapii

2.14.2.1 Koszt leków

Dawkowanie leków w schematach chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań oraz zostało potwierdzone lub zmodyfikowane przez ekspertów klinicznych (Tab. 22).⁴⁷

Dane wejściowe dla kosztów leków wprowadza się w arkuszu „Cost inputs” modelu.

Tab. 22 Dawkowanie w schematach chemioterapii.

Schemat chemioterapii	Ofatumumab	BR	R-HDMP
Dawkowanie	8 infuzji podawanych co tydzień, następnie 4-5 tygodni przerwy i 4 kolejne infuzje co 4 tygodnie. Pierwsza infuzja – 300mg ofatumumabu dożylnie - kolejne infuzje (2-12) - 2000 mg ofatumumabu dożylnie	Ben danustyna 70 mg/m ² (dożylnie) 1. i 2. dzień cyklu (28 dni) Rytuksymab 375 mg/m ² (dożylnie) w dniu 0 pierwszego cyklu oraz w dawce 500 mg/m ² w 1. Dniu każdego kolejnego cyklu.	Metyloprednizolon w dawce 1g/m ² (dożylnie) w 1-5. dniu cyklu (28 dni) Rytuksymab w dawce 375 mg/m ² (dożylnie) w 1., 8., 15., 22. dniu cyklu.
Maksymalna liczba cykli	12 infuzji	6 cykli	5 cykli
Źródło	ChPL preparatu Arzerra ²⁹	Opinia ekspertów, ⁴⁷ dawkanie w odnalezionych badaniach klinicznych	Dawkowanie za opinią ekspertów. Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba cykli wynosi 4. ⁴⁷ Tym samym maksymalna liczba cykli może być większa minimalnie o 1. Takie założenie przyjęto na potrzeby oszacowań w modelu.

Tab. 23 Koszt rytuksymabu na podstawie obwieszczenia MZ z uwzględnieniem udziału preparatów na podstawie danych NFZ o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.^{52, 53}

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt 500 mg [zł]
MabThera	5909990418817	2567,26	0	20,350%	6418,15
MabThera	5909990418824	6418,15	0	79,650%	6418,15
Średni koszt ważony udziałem w refundacji					6418,15

* udział w refundacji g substancji czynnej od czerwca 2014 do maja 2015 (rok) na podstawie danych NFZ

Tab. 24 Koszt bendamustyny na podstawie obwieszczenia MZ z uwzględnieniem udziału preparatów na podstawie danych NFZ o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.^{52, 53}

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt 25 mg [zł]
Bendamustine Accord	5909991198145	893,03	0	0,065%	178,61
Bendamustine Accord	5909991198183	3572,10	0	0,752%	178,61
Bendamustine Intas	5909991202415	3572,10	0	0,000%	178,61
Bendamustine Intas	5909991202439	892,46	0	0,000%	178,49
Levact	5909990802210	893,03	0	19,925%	178,61
Levact	5909990802234	3572,10	0	79,258%	178,61
Średni koszt ważony udziałem w refundacji					178,61

* udział w refundacji g substancji czynnej od czerwca 2014 do maja 2015 (rok) na podstawie danych NFZ

Tab. 25 Koszt ofatumumabu na podstawie oficjalnej ceny zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny we wniosku do NICE.⁴⁰

Cena za 100 mg [GBP]	Cena za 100 mg [zł]*
158,00	928,21

* oszacowane z uwzględnieniem średniego kursu funta szterlinga z sierpnia 2015: 1 GBP = 5,8747 zł

2.14.2.2 Koszt podania

Koszt podania leków oszacowano uwzględniając zasadę opisaną w odnalezionym raporcie AOTM.⁴²

Koszt podania leków oszacowano przyjmując następujące założenia:

- gdy dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji;
- gdy leki podawane są jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji - terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej;
- podanie leku w bolusie może być wykonane w warunkach ambulatoryjnych;
- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu) za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej.

Podsumowanie wykonanych założeń dla schematów uwzględnionych w modelu zamieszczono w Tab. 26. Szczegółowy opis przyjętych założeń zamieszczono poniżej.

Ofatumumab

Lek podaje się we wlewie. Założono, że podanie ofatumumabu będzie wykonywane w ramach hospitalizacji jednodniowej. Taki sposób realizacji podania został również opisany w raporcie dla wniosku refundacyjnego preparatu Arzerra®.⁴¹

BR

Bendamustynę i rytuksymab podaje się dożylnie we wlewie. Bendamustyna podawana jest w dwóch dniach następujących po sobie, natomiast rytuksymab w jednym dniu cyklu.

Leki te będą podawane w ramach hospitalizacji hematologicznej (patrz opis na początku rozdziału 2.14.2.2).

R-HDMP

Koszt stosowania schematu R-HDMP oszacowano biorąc pod uwagę opis sposobu realizacji chemioterapii R-HDMP zamieszczony w raporcie AOTM.⁴² Zgodnie z opisem metyloprednizolon jest podawany przez 5 kolejnych dni cyklu w warunkach szpitalnych. Lek ten jest finansowany w ramach hospitalizacji. Rytuksymab jest podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej.

Liczbę podań w cyklu zestawiono w Tab. 26.

W modelu nie zróżnicowano kosztu podania w zależności od sposobu realizacji tego świadczenia. Dostępne jest tylko pole koszt jednostkowy świadczenia oraz krotność świadczenia. Aby uwzględnić różnice w koszcie osobodnia hospitalizacji hematologicznej i hospitalizacji jednodniowej wprowadzono do modelu wartość punktową świadczeń w miejsce krotności (patrz Tab. 28), natomiast jako koszt jednostkowy wprowadzono wycenę punktu w leczeniu szpitalnym, tj. 52 zł. Tym samym koszt podania w cyklu będzie równy liczbie punktów za świadczenia x 52 zł.

Tab. 26 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Liczba podań/cykl	Świadczenie	Uwaga
Ofatumumab	Ofatumumab	Dożylne	4(1)‡	Hospitalizacja jednodniowa	-
BR	Ben damustyna	Dożylne	2	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień (2 osobodni dla pierwszego cyklu) †
	Rytuksymab	Dożylne	1	Hospitalizacja jednodniowa	Realizowane razem z podaniem ben damustyny z wyjątkiem pierwszego cyklu (dzień przed podaniem ben damustyny)
R-HDMP	Metyloprednizolon	Dożylne	5	Hospitalizacja hematologiczna	-
	Rytuksymab	Dożylne	4	Hospitalizacja jednodniowa	1 podanie razem z podaniem metyloprednizolonu

* liczba osobodni liczona jako dzień wypisu – dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ; † liczba w nawiasie dotyczy tylko pierwszego cyklu; ‡ liczba w nawiasie dotyczy cyklu 3 i kolejnych

Tab. 27 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.⁴³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000175	*hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu In część A*	7
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dni)	12
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (4 i kolejny dzień)	11

Tab. 2B Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 26 i Tab. 27).

Tydzień	Liczba punktów za wykonane świadczenia				
	BR		Ofatumumab	R-HDMP	
	Ben damustyna	Rytuksymab		Metylopr edniz olon	Rytuksymab
1	24	0	7	47	0
2	0	0	7	0	7
3	0	0	7	0	7
4	0	0	7	0	7
5	12	0	7	47	0
6	0	0	7	0	7
7	0	0	7	0	7
8	0	0	7	0	7
9	12	0	0	47	0
10	0	0	0	0	7
11	0	0	0	0	7
12	0	0	7	0	7
13	12	0	0	47	0
14	0	0	0	0	7
15	0	0	0	0	7
16	0	0	7	0	7
17	12	0	0	47	0
18	0	0	0	0	7
19	0	0	0	0	7
20	0	0	7	0	7
21	12	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0
24	0	0	7	0	0

Dane wejściowe dla wyceny punktu wprowadza się w arkuszu „Cost inputs” modelu.

Dane wejściowe o liczbie punktów w schemacie wprowadza się w arkuszu „Drug cost” modelu (w obszarze AR:AX).

2.14.2.3 Koszt premedykacji

Ofatumumab

Zgodnie z ChPL preparatu Arzerra® na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji należy zastosować premedykację, zgodnie z następującymi schematami:

- doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnej) plus
- doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub dawki równoważne) plus
- dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 50 mg lub równoważnej)

Koszty leków stosowanych w premedykacji są wliczone w koszt hospitalizacji.

BR

Koszt leków stosowanych w premedykacji przed podaniem rytuksymabu jest wliczony w koszt hospitalizacji. W ChPL bendamusytyn nie zidentyfikowano wskazania do stosowania premedykacji⁴⁴

R-HDMP

Zgodnie z ChPL podanie rytuksymabu wymaga zastosowania premedykacji⁴⁵ Koszt leków stosowanych w premedykacji przed podaniem rytuksymabu jest wliczony w koszt hospitalizacji.

2.14.3 Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w modelu zostało zróżnicowane w zależności od:

- występowania i poziomu odpowiedzi na leczenie w okresie przed progresją:
 - o w okresie całkowitej odpowiedzi na leczenie;
 - o w okresie częściowej odpowiedzi na leczenie;
 - o w okresie stabilnej choroby;
- stosowanego leczenia po progresji:
 - o w okresie przeżycia wolnego od progresji na kolejnej linii leczenia;
 - o w okresie leczenia objawowego.

Poszukiwano polskich danych dla CLL pozwalających na określenie zużycia zasobów zgodnie ze zróżnicowaniem występujących w modelu. Nie odnaleziono takich danych. Podjęto decyzję o określeniu zużycia zasobów na podstawie opinii ekspertów. W tym celu stworzono ankietę, która została skierowana do 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z CLL.⁴⁶ Uzyskane odpowiedzi pozwoliły na wyznaczenie zużycia zasobów (Tab. 29). Z uwagi na skończoność wartości podanych przez ekspertów klinicznych do modelu została wprowadzona mediana.

Dane wejściowe dla zużycia zasobów wprowadza się w arkuszu „Micro cost” modelu.

Tab. 29 Zużycie zasobów wskazane przez ekspertów klinicznych w ankiecie w zależności od stanu zdrowia.⁴⁶

Stan	Zasób	Liczba w roku			
		0-10	11-20	21-30	Do modelu (mediana)
Całkowita odpowiedź	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)*	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■
	Czynniki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	■
Częściowa odpowiedź	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)*	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■
	Czynniki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	■
Stabilna choroba	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)*	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■

Stan	Zasób	Liczba w roku			
		0	1	2	Do modelu (mediana)
	Czynniki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	■
Bez leczenia aktywnego (tylko leczenie objawowe) po progresji na ibrutinibie lub komparatorze	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■
	Czynniki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	■
Bez progresji na kolejnym aktywnym leczeniu po wcześniejszej progresji na komparatorze lub ibrutinibie	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■
	Czynniki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	■

bd – brak danych; * w ramieniu ibrutinibu porada ambulatoryjna z badaniami zastępowana jest poradami w ramach programu lekowego i ryczałtem za diagnostykę w programie szczegóły opisano w rozdziale 2.14.1.2.; wartości mniejsze od 1 wskazują, że zdarzenie jest rzadkie i nie dotyczy wszystkich chorych

2.14.4 Koszty jednostkowe

Koszty jednostkowe wprowadza się w arkuszu „Micro cost” modelu.

2.14.4.1 Pora da ambulatoryjna

Koszt porady ambulatoryjnej obejmującej badania (niezwiązane z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) został oszacowany jako świadczenie w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (Tab. 30). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wykonuje się ██████████.⁴⁷

Tab. 30 Koszt porady ambulatoryjnej.⁴⁸

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	172,21

* 1 punkt = 10,13 zł (patrz Tab. 31)

Tab. 31 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej.⁴⁹

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny Im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	9,20
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,20
Mazowiecki	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	12,50
Podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Im. Ks. B. Marciwicza	9,80
Pomorski	Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	10,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	9,20
Średnia arytmetyczna		10,13

Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

2.14.4.2 Hospitaizacja

Koszt hospitalizacji (niezwiązanej z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) określono na podstawie statystyk JGP (Tab. 32). Zgodnie z opiniami ekspertów najczęstszą przyczyną hospitalizacji jest ██████████ym samym do oszacowania wybrano JGP dotyczące zaburzeń krzepliwości, innych chorób krwi i śledziony.⁴⁷

Tab. 32 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2014 roku.⁵⁰

Grupa	Liczba wystąpień	Udział	Koszt grupy [zł]
S07 ZABURZENIA KRZEPŁOWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16027	28,55%	311,22
S06 ZABURZENIA KRZEPŁOWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	25510	45,45%	570,01
S05 ZABURZENIA KRZEPŁOWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	14594	26,00%	3367,81
Średnia ważona			1 223,54

2.14.4.3 Przełoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Przełoczenie koncentratu krwinek czerwonych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi oraz koszt przetoczonych jednostek krwi. Liczbę przetaczanych jednostek określono na podstawie opinii ekspertów [REDACTED]⁴⁷

Tab. 33 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.⁵¹

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000940	Przełoczenie koncentratu/krwinek czerwonych za jednostkę	3,47	180,44
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260

* 1 punkt = 52 zł

2.14.4.4 Przełoczenie płytek krwi

Przełoczenie koncentratu krwinek płytkowych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem płytek oraz koszt przetoczonych jednostek. Liczbę przetaczanych jednostek określono na podstawie opinii ekspertów na [REDACTED]⁴⁷

Tab. 34 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych.⁵¹

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000943	Przełoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej za jednostkę	1,74	90,48
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260

* 1 punkt = 52 zł

2.14.4.5 Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków

Koszt czynników G-CSF oszacowano biorąc pod uwagę dawkowanie określone przez ekspertów klinicznych.⁴⁶ Zgodnie z opinią filgrastym stosuje się w dawce [REDACTED]. Można również zastosować pegfilgrastym lub lenograstym, oba w jednorazowym podaniu. Udział filgrastymu, pegfilgrastymu i lenograstymu w refundacji został wykorzystany do oszacowania średniego kosztu terapii (Tab. 35).

Tab. 35 Koszt terapii czynnikiem G-CSF na podstawie obwieszczenia MZ i dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych z uwzględnieniem udziału preparatów na podstawie danych NFZ o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.^{44, 52, 53}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Katalog leków wspomagających chemioterapię						
Accofil	5055565713846	113,40	0	0,000%	876,58	876,58
Accofil	5055565713853	181,44	0	0,000%	876,58	876,58
Accofil	5055565713860	567,00	0	0,000%	876,58	876,58
Accofil	5055565713877	907,20	0	0,004%	876,58	876,58
Crastofil	5909991102500	113,40	0	0,000%	876,58	876,58
Crastofil	5909991102531	567,00	0	0,000%	876,58	876,58
Crastofil	5909991102548	181,44	0	0,000%	876,58	876,58
Crastofil	5909991102555	907,20	0	0,000%	876,58	876,58
Neupogen	5909990312214	637,88	0	0,391%	986,16	986,16
Neupogen	5909990830510	127,58	0	0,393%	986,19	986,19
Neupogen	5909990830619	204,12	0	0,932%	986,15	986,15
Nivestim	5909990904747	260,82	0	0,006%	1008,07	1008,07
Nivestim	5909990904778	623,70	0	1,026%	964,24	964,24
Nivestim	5909990904808	1020,60	0	2,238%	986,15	986,15
Tevagrastim	5909990739387	130,25	0	0,344%	1006,83	1006,83
Tevagrastim	5909990739394	683,18	0	0,000%	1056,20	1056,20
Tevagrastim	5909990739400	1366,35	0	0,000%	1056,19	1056,19
Tevagrastim	5909990739448	215,09	0	0,974%	1039,15	1039,15
Tevagrastim	5909990739455	1125,50	0	0,000%	1087,51	1087,51
Tevagrastim	5909990739462	2250,99	0	0,000%	1087,51	1087,51
Zarzio	5909990687763	130,25	0	1,174%	1006,83	1006,83
Zarzio	5909990687800	215,09	0	3,527%	1039,15	1039,15
Lonquex	5909991072469	3329,42	0	0,254%	3329,42	3329,42

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Neulasta	5909990007523	3451,33	0	3,878%	3451,33	3451,33
Lista apteczna						
Accofil	5055565713846	125,69	3,20	0,002%	971,58	996,32
Accofil	5055565713853	196,33	3,20	0,002%	948,52	963,98
Accofil	5055565713860	593,77	3,20	0,014%	917,97	922,92
Accofil	5055565713877	944,45	3,20	0,040%	912,57	915,67
Crastofil	5909991102500	125,69	3,20	0,000%	971,58	996,32
Crastofil	5909991102531	593,77	3,20	0,000%	917,97	922,92
Crastofil	5909991102548	196,33	3,20	0,000%	948,52	963,98
Crastofil	5909991102555	944,45	3,20	0,000%	912,57	915,67
Neupogen	5909990312214	695,83	3,20	0,189%	1075,75	1080,70
Neupogen	5909990830510	142,54	9,59	1,958%	1101,83	1175,96
Neupogen	5909990830527	725,51	7,28	0,032%	1121,64	1132,89
Neupogen	5909990830619	229,98	13,02	4,092%	1111,09	1173,99
Neupogen	5909990830626	1161,80	3,20	0,079%	1122,59	1125,68
Nivestim	5909990904747	277,11	3,20	0,045%	1071,03	1083,40
Nivestim	5909990904778	650,47	3,20	1,942%	1005,63	1010,57
Nivestim	5909990904808	1057,85	3,20	6,471%	1022,15	1025,24
Tevagastim	5909990739387	142,54	3,20	0,916%	1101,83	1126,57
Tevagastim	5909990739394	709,95	3,20	1,670%	1097,58	1102,53
Tevagastim	5909990739400	1409,12	3,20	0,578%	1089,25	1091,72
Tevagastim	5909990739448	229,98	3,20	2,554%	1111,09	1126,55
Tevagastim	5909990739455	1162,73	3,22	5,138%	1123,49	1126,60
Tevagastim	5909990739462	2304,24	3,20	2,000%	1113,24	1114,78
Zarzio	5909990687763	142,54	3,20	0,962%	1101,83	1126,57
Zarzio	5909990687787	725,51	3,20	4,202%	1121,64	1126,59
Zarzio	5909990687800	229,98	3,20	3,338%	1111,09	1126,55
Zarzio	5909990687848	1162,73	3,22	14,312%	1123,49	1126,60
Lonquex	5909991072469	3395,48	3,20	7,358%	3395,48	3398,68
Neulasta	5909990007523	3395,48	3,20	26,965%	3395,48	3398,68
Średni koszt ważony udziałem w refundacji					1974,47	1982,23

* udział w refundacji terapii od czerwca 2014 do maja 2015 na podstawie danych NFZ, udział dla dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych, tj. ok. [redacted]

[redacted] lub jedna dawka pegfilgrastyumu lub lipegfilgrastyumu

2.14.4.6 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin

Zgodnie z opinią ekspertów immunoglobuliny podawane są w dawce [REDACTED] [REDACTED]⁴⁷ Koszt jednostkowy oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin zamieszczono w Tab. 34.

Tab. 36 Koszt 1 grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin.⁵¹

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin za gram	6	312
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260

* 1 punkt = 52 zł

2.14.5 Koszt działań niepożądanych

W modelu uwzględniono działania niepożądane 3 lub 4 stopnia. Koszt leczenia tych działań oszacowano na podstawie danych NFZ, MZ i opinii ekspertów. Założono, że działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia wymaga hospitalizacji.

Dane wejściowe dla kosztów działań niepożądanych wprowadza się w arkuszu „AE” modelu.

2.14.5.1 Anemia

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych do kosztu hospitalizacji należy doliczyć koszt przetoczenia krwi oraz koszt darbopoetyny.⁴⁶

Wyniki ankiety wskazują, że [REDACTED] pacjentów wymaga przetoczenia [REDACTED] jednostek krwinek czerwonych a u niewielkiego odsetka pacjentów stosuje się darbopoetynę do stymulowania erytropoezy.⁴⁶ Oszacowanie kosztu anemii zamieszczono w Tab. 37.

Tab. 37 Oszacowanie kosztu leczenia anemii.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt grupy dla JCP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014	1 223,54 zł	Tab. 32
Odsetek wymagający przetoczenia krwinek czerwonych	[REDACTED]	Opinia ekspertów ⁴⁶
Koszt jednostki koncentratu/krwinek czerwonych	180,44 zł	Tab. 33
Liczba jednostek krwinek czerwonych	[REDACTED]	Opinia ekspertów ⁴⁶
Koszt darbopoetyny w jednym podaniu	3 572,10 zł	Tab. 38
Odsetek z podaniem darbopoetyny	[REDACTED]	Opinia ekspertów ⁴⁶
Liczba podań darbopoetyny	[REDACTED]	Opinia ekspertów ⁴⁶
Średni koszt leczenia anemii	[REDACTED]	Oszacowanie

Tab. 38 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.^{52, 53}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt podania [zł] †
Aranesp	5909990340330	3572,10	0,00	67,135%	3572,10
Aranesp	5909990739035	3572,10	0,00	32,865%	3572,10
Średni koszt podania					3572,10

* udział w refundacji opakowań leku od czerwca 2014 do maja 2015; † 1 podanie to zgodnie z ChPL⁵⁴ 500 µg podawane raz na 3 tygodnie

2.14.5.2 Biegunka

Biegunka 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że hospitalizacja nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.⁴⁶ Oszacowany koszt leczenia biegunki zamieszczono w Tab. 39.

Tab. 39 Koszt leczenia biegunki.⁵⁰

Procedura	Wartość
Koszt hospitalizacji (koszt grupy K26 w 2014: Zaburzenia wodno-elektrolitowe)	1 460,93 zł

2.14.5.3 Gorączka neutropeniczna

Gorączka neutropeniczna 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że hospitalizacja wiąże się z dodatkowymi kosztami.⁴⁶ Oszacowany koszt leczenia gorączki neutropenicznej zamieszczono w Tab. 40.

Tab. 40 Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek stosujących czynnik G-CSF	██████████	Opinia ekspertów ⁴⁶
Koszt stosowania czynnika G-CSF	1974,47 zł (1982,23 zł)*†	Tab. 35
Koszt grupy dla JGP §52 NIEDOBORY ODPORNOŚCI (INNE NIŻ HIV/AIDS)	1 512,79 zł	Statystyka JGP z 2014 ⁵⁵
Średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej	██████████	Oszacowanie

* w nawiasie koszt z perspektywy wspólnej; † dawkowanie jak dawkowanie czynnika F-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi

2.14.5.4 Leukopenia

Leukopenia 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że hospitalizacja nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.⁴⁶ Oszacowany koszt leczenia leukopenii zamieszczono w Tab 41

Tab. 41 Koszt leczenia leukopenii.⁵⁰

Procedura	Wartość
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014)	1 223,54 zł

2.14.5.5 Neutropenia

Neutropenia 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że pacjenci dodatkowo otrzymują terapię czynnikiem G-CSF. ⁴⁶ Oszacowany koszt zamieszczono w Tab 42.

Tab. 42 Oszacowanie kosztu leczenia neutropenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014)	1 223,54 zł	Tab. 32
Odsetek wymagających zastosowania czynników G-CSF	████████	Opinia ekspertów ⁴⁶
Koszt terapii czynnikiem G-CSF	1974,47 (1982,23)*	Tab. 43
Średni koszt leczenia neutropenii	████████	Oszacowanie

* w nawiasie zamieszczono koszt z perspektywy wspólnej

Tab. 43 Koszt G-CSF w leczeniu neutropenii na podstawie obwieszczenia MZ, dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015. ^{44, 52, 53}

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Katalog substancji wspomagających chemioterapię						
Accofil	5055565713846	113,40	0,00	0,000%	803,53	803,53
Accofil	5055565713853	181,44	0,00	0,000%	803,53	803,53
Accofil	5055565713860	567,00	0,00	0,000%	803,53	803,53
Accofil	5055565713877	907,20	0,00	0,005%	803,53	803,53
Grastofil	5909991102500	113,40	0,00	0,000%	803,53	803,53

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Crastofil	5909991102531	567,00	0,00	0,000%	803,53	803,53
Crastofil	5909991102548	181,44	0,00	0,000%	803,53	803,53
Crastofil	5909991102555	907,20	0,00	0,000%	803,53	803,53
Neupogen	5909990312214	637,88	0,00	0,426%	903,98	903,98
Neupogen	5909990830510	127,58	0,00	0,428%	904,01	904,01
Neupogen	5909990830619	204,12	0,00	1,017%	903,98	903,98
Nivestim	5909990904747	260,82	0,00	0,006%	924,06	924,06
Nivestim	5909990904778	623,70	0,00	1,119%	883,89	883,89
Nivestim	5909990904808	1020,60	0,00	2,442%	903,98	903,98
Tevagrastim	5909990739387	130,25	0,00	0,375%	922,93	922,93
Tevagrastim	5909990739394	683,18	0,00	0,000%	968,18	968,18
Tevagrastim	5909990739400	1366,35	0,00	0,000%	968,17	968,17
Tevagrastim	5909990739448	215,09	0,00	1,062%	952,56	952,56
Tevagrastim	5909990739455	1125,50	0,00	0,000%	996,89	996,89
Tevagrastim	5909990739462	2250,99	0,00	0,000%	996,88	996,88
Zarzio	5909990687763	130,25	0,00	1,280%	922,93	922,93
Zarzio	5909990687800	215,09	0,00	3,848%	952,56	952,56
Lonquex	5909991072469	3329,42	0,00	0,254%	3329,42	3329,42
Neulasta	5909990007523	3451,33	0,00	3,878%	3451,33	3451,33
Leki dostępne w aptece						
Accofil	5055565713846	125,69	3,20	0,002%	890,62	913,29
Accofil	5055565713853	196,33	3,20	0,002%	869,48	883,65
Accofil	5055565713860	593,77	3,20	0,015%	841,47	846,01
Accofil	5055565713877	944,45	3,20	0,043%	836,53	839,36
Crastofil	5909991102500	125,69	3,20	0,000%	890,62	913,29
Crastofil	5909991102531	593,77	3,20	0,000%	841,47	846,01
Crastofil	5909991102548	196,33	3,20	0,000%	869,48	883,65
Crastofil	5909991102555	944,45	3,20	0,000%	836,53	839,36
Neupogen	5909990312214	695,83	3,20	0,206%	986,11	990,64
Neupogen	5909990830510	142,54	9,59	2,136%	1010,01	1077,97
Neupogen	5909990830527	725,51	7,28	0,035%	1028,17	1038,49
Neupogen	5909990830619	229,98	13,02	4,464%	1018,50	1076,16
Neupogen	5909990830626	1161,80	3,20	0,086%	1029,04	1031,87
Nivestim	5909990904747	277,11	3,20	0,049%	981,78	993,11
Nivestim	5909990904778	650,47	3,20	2,118%	921,82	926,36

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Nivestim	5909990904808	1057,85	3,20	7,059%	936,97	939,80
Tevagastim	5909990739387	142,54	3,20	0,999%	1010,01	1032,69
Tevagastim	5909990739394	709,95	3,20	1,822%	1006,12	1010,65
Tevagastim	5909990739400	1409,12	3,20	0,631%	998,48	1000,75
Tevagastim	5909990739448	229,98	3,20	2,786%	1018,50	1032,67
Tevagastim	5909990739455	1162,73	3,22	5,605%	1029,86	1032,72
Tevagastim	5909990739462	2304,24	3,20	2,181%	1020,47	1021,88
Zarzio	5909990687763	142,54	3,20	1,050%	1010,01	1032,69
Zarzio	5909990687787	725,51	3,20	4,584%	1028,17	1032,70
Zarzio	5909990687800	229,98	3,20	3,642%	1018,50	1032,67
Zarzio	5909990687848	1162,73	3,22	15,613%	1029,86	1032,72
Longuex	5909991072469	3395,48	3,20	7,358%	3395,48	3398,68
Neulasta	5909990007523	3395,48	3,20	26,965%	3395,48	3398,68
Średni ważony udziałem w refundacji koszt terapii					1974,47	1982,23

* udział w refundacji terapii od czerwca 2014 do maja 2015 (rok), udział dla dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych, tj. ok. ██████████

██████████ lub jedno podanie pegfilgrastymu lub lip pegfilgrastymu⁴⁶

2.14.5.6 Trombocytopenia

Trombocytopenia 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że niektórzy pacjenci wymagają przetoczenia ██████████ jednostek płytek krwi.⁴⁶ Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 44.

Tab. 44 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014)	1 223,54 zł	Tab. 32
Odsetek wymagających przetoczenia płytek	██████████	Opinia ekspertów ⁴⁶
Koszt jednostki płytek	90,48 zł	Tab. 34
Liczba jednostek płytek	██████████	Opinia ekspertów ⁴⁶
Średni koszt leczenia trombocytopenii	██████████	Oszacowanie

2.14.5.7 Infekcja

Infekcja 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że niektórzy pacjenci wymagają podania immunoglobuliny.⁴⁶ Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 45.

Tab. 45 Oszacowanie kosztu leczenia infekcji.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP)	3 016,89 zł	Tab. 46
Odsetek wymagających przetoczenia płytek	█	Opinia ekspertów ⁴⁶
Koszt immunoglobuliny*	9 647,04 zł	Tab. 34
Średni koszt leczenia infekcji	█	Oszacowanie

* dawka 0,4 g/kg masy ciała, masa ciała pacjenta 77,3 kg, koszt g immunoglobuliny patrz Tab. 36

Tab. 46 Koszt hospitalizacji z powodu infekcji na podstawie statystyki JGP z 2014.⁵⁰

	Liczba wystąpień	Udział	Koszt grupy [zł]
Grupy S			
S57 INNE CHOROBY WIRUSOWE	2455	5,92%	1 129,02
S60 CHOROBY ZAKAŻNE NIEWIRUSOWE	21816	52,57%	2 000,58
S56 POSOCZNICA O CIĘŻKIM PRZEBIEGU	11460	27,62%	7 481,12
S55 GORĄCZKA NIEJASNEGO POCHODZENIA	5765	13,89%	1 353,27
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy S		100%	3 372,65
Grupy D			
D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	12190	15,22%	1 968,56
D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	26813	33,47%	1 328,37
D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	41103	51,31%	3 735,91
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy D		100%	2 661,12
Średnia arytmetyczna średnich dla grup S i D			3 016,89

2.14.6 Koszt kolejnej linii leczenia

Założono, że kolejną linią leczenia będzie terapia BR lub R-HDMP (z równymi udziałami). Takie założenie wynikało z trudności w określeniu kolejnej terapii po ibrutynibie lub komparatorze. Kolejny schemat jest dobierany indywidualnie dla pacjentów, na co wpływ ma wcześniejsze leczenie, czas wystąpienia progresji, występowanie odpowiedzi na wcześniejsze leczenie itp. W analizie wrażliwości sprawdzono wpływ założenia na wyniki analizy poprzez wprowadzenia skrajnych kosztów, tj. najtańszego oraz najdroższego schematu.

2.14.7 Koszt terminalny

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 47) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 roku.⁵⁵ Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominęto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 49).

Dane wejściowe dla kosztu opieki terminalnej wprowadza się w arkuszu „Micro cost” modelu.

Tab. 47

Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.⁵⁵

Świadczenie	Liczba osobodni w 2012	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odszetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2012 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	31183	627	49,73	61,77	2123,63
Opieka stacjonarna	8902	388	22,94	38,23	4965,62
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					3210,02

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszty osobodni (Tab. 48)

Tab. 48

Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.⁵⁶

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena*
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	216,43
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	42,70

* na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz Tab. 49)

Tab. 49

Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.⁵⁷

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.21.80.027.04)		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej - Riad el Zein	46,25
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki przy Parafii Świętych Polskich Braci Męczenników	40,00
lubuski	Hospicjum św. Kamila	38,00
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	42,00
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	48,00
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	37,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	47,67
Średnia z 7 województw		42,70
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarym (15.41.80.021.04)		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej - Riad el Zein	200,00
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki przy Parafii Świętych Polskich Braci Męczenników	225,00
lubuski	Hospicjum św. Kamila	210,00
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	218,00
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	210,00
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	210,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242,00
Średnia z 7 województw		216,43

Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

2.15 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych;
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%);
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.16 Analiza wrażliwości

Tak jak każde badanie modelowe także i ta analiza wymagała wielu założeń oraz stosowania danych z różnych źródeł. W celu sprawdzenia zmienności wyników w zależności od wprowadzonych danych wejściowych wykonano analizę wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ istotnych założeń na wyniki analizy.

Horyzont analizy

Ibrutynib wpływa na przeżycie chorych, tym samym efekt tego leczenia jest widoczny w horyzoncie dożywotnym. Z uwagi na relatywnie krótki okres obserwacyjny w badaniu i w konsekwencji niepewność ekstrapolacji wyników dla OS w tak długim horyzoncie czasowym jak 30 lat podjęto decyzję o skróceniu horyzontu czasowego do 20 lat. Przyjęte założenie w scenariuszu podstawowym jest założeniem konserwatywnym. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono wpływ zmiany horyzontu analizy na wyniki poprzez dalsze skrócenie horyzontu do 15 lat oraz wydłużenie horyzontu z 20 do 30 lat (horyzont dożywo tni).

Założenia dotyczące przeżycia całkowitego

Zmiany założeń dla OS w analizie wrażliwości były związane z relatywnie krótkim okresem obserwacji pacjentów w badaniu RESONATE. W badaniu mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Konsekwencją jest niepewność co do ekstrapolacji danych dla OS w dalszym horyzoncie analizy. W scenariuszu podstawowym krzywą OS ekstrapolowano zgodnie z rozkładem Weibulla. Wybór rozkładu był uzasadniony biorąc pod uwagę czynniki statystyczne, wizualną ocenę krzywej oraz kliniczne prawdopodobieństwo rozkładu.

W ramach analizy wrażliwości dla OS zmieniono rozkład Weibulla na rozkład log-normalny w okresie do 3 lat od rozpoczęcia leczenia. Rozkład log-normalny spełniał kryteria najlepszego dopasowania biorąc pod uwagę tylko czynniki statystyczne. Długi płaski ogon krzywej OS ekstrapolowanej zgodnie z rozkładem log-normalnym nie jest klinicznie prawdopodobny. Z tego względu podjęto decyzję o ekstrapolacji danych zgodnie z rozkładem log-normalnym tylko w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia leczenia. W dalszym horyzoncie krzywa ekstrapolowana jest zgodnie z rozkładem Weibulla.

Przeżycia wolne od progresji

W ramach analizy wrażliwości zmieniono rozkład dla ekstrapolacja krzywej ibrutynibu z Weibulla na wykładniczy. Dla ofatumumabu krzywa Kaplana-Meiera dla PFS ofatumumabu była prawie kompletna (nie zmieniano rozkładu Weibulla dla tej krzywej). Rozkład wykładniczy był najlepiej dopasowany biorąc pod uwagę tylko kryterium statystyczne (BIC) do danych ibrutynibu.

Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia

Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia pochodził z badania RESONATE. Odsetek ten może się różnić w praktyce klinicznej. W celu sprawdzenia wpływu tego parametru na wyniki analizy wykonano dwa scenariusze: bez kolejnej linii leczenia oraz z założeniem, że wszyscy pacjenci będą stosowali kolejną linię.

Udział schematów w kolejnej linii leczenia

Koszt kolejnej linii leczenia wynikał z zastosowanego schematu. Z uwagi na zróżnicowane decyzje terapeutyczne na podstawie opinii ekspertów trudno było wskazać co będzie stanowiło kolejną linię leczenia po ibrutinibie lub komparatorach. W scenariuszu podstawowym założono, że kolejną linię leczenia będą stanowiły komparatory refundowane (BR, R-HDMP). Ich udział ustalono na równy. Wybór kolejnej linii leczenia nie wpływa na skuteczność tylko na koszty. Tym samym w ramach analizy wrażliwości sprawdzono jak przyjęte założenie wpływa na wyniki analizy poprzez zbadanie skrajnych scenariuszy:

- kolejną linię stanowi schemat BR;
- kolejną linię stanowi schemat R-HDMP.

Użyteczności

Analiza EQ-5D z badania RESONATE miała charakter eksploracyjny oraz nie jest pozbawiona ograniczeń. Niektóre publikacje wskazują, że instrument EQ-5D może być niedostatecznie wrażliwy by uchwycić różnice w użyteczności w populacji pacjentów z nowotworami. Przykładowo zmęczenie jest często występującym zdarzeniem u pacjentów z CLL. Analiza danych z badania RESONATE wskazuje, że ibrutinib znacząco redukuje zmęczenie w porównaniu z ofatumumabem, jednakże EQ-5D nie jest w stanie uchwycić wpływu zmęczenia na użyteczność wyznaczoną za pomocą EQ-5D.³⁸ Z tego względu w analizie wrażliwości testowano wpływ zwiększenia użyteczności u chorych z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie po zmianie wartości ogólnej dla PFS na wartość bazową (wartość z początku badania). Zwiększenie dla odpowiedzi całkowitej wyniosło 16,7%, natomiast dla częściowej +7,7% zgodnie z danymi z Beusterien 2010.³⁸

Porównania pośrednie z wyborem lekarza bez MAIC

Analiza MAIC jest relatywnie nową metodą, choć już wykorzystywaną w analizach składanych do NICE. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono jak brak analizy MAIC przed porównaniem pośrednim z wyborem lekarza wpływa na wyniki analizy.

Stopy dyskontowe

Zmieniono stopy dyskontowe zgodnie z wytycznymi AOTM.

Tab. 50 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Zmieniony parametr	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Zmienione założenie/wartość
Horyzont czasowy analizy	20lat	15lat
		30lat (dożywni)
OS – rozkład do ekstrapolacji krzywej	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem Weibulla	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem log-normalnym do 3lat od rozpoczęcia leczenia, następnie zgodnie z rozkładem Weibulla
PFS – rozkład do ekstrapolacji krzywej dla ibrutynibu	Krzywa dla ibrutynibu ekstrapolowana zgodnie z rozkładem Weibulla	Krzywa dla ibrutynibu ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym
Odsetek na kolejnej linii leczenia	41,9%	0% - brak kolejnej linii leczenia
		100% - wszyscy na kolejnej linii leczenia
Udział schematów w kolejnej linii leczenia	Równy udział: BR, R-HDMP	Tylko schemat BR (udział 100%)
		Tylko schemat R-HDMP (udział 100%)
Użyteczności	Brak wpływu odpowiedzi na leczenie na użyteczność stanu zdrowia	Wpływ odpowiedzi częściowej i całkowitej na użyteczność zgodnie z wynikami badania Beusterien 2010 ²⁶ . Zwiększenie dla odpowiedzi całkowitej wyniosło 0,127 (+16,7%), natomiast dla częściowej 0,059 (+7,7%).
Porównanie pośrednie z wyborem lekarza	Porównanie pośrednie po wykonaniu MAIC. HR dla PFS = ████ HR dla OS = ████	Wyniki bez uprzedniej analizy MAIC. HR dla PFS = ████ HR dla OS = ████
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
		0% dla kosztów i efektów zdrowotnych
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych

2.17 Analiza progowa

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności (próg efektywności kosztowej) ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą 125 955 zł za QALY.²⁹

Oszacowano progową cenę zbytu netto opakowań preparatu Imbruvica[®], dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej określonego ustawą (analiza progowa).

2.18 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja konwergencji

Podjęto próbę walidacji konwergencji. W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 1 publikację zawierającą wyniki analizy złożonej do kanadyjskiej agencji HTA.⁶⁷ Model na podstawie, którego wykonano kanadyjską analizę został stworzony przez podmiot odpowiedzialny. W niniejszej analizie uwzględniono aktualne dane z badania RESONATE co wpływa na zwiększenie precyzji oszacowań w niniejszej analizie (w szczególności OS i PFS) względem analizy kanadyjskiej. Zidentyfikowane różnice między analizami wpływające na oszacowanie QALY zawarto w Tab. 51.

Tab. 51 Różnice między kanadyjską analizą a opisaną w niniejszym dokumencie.

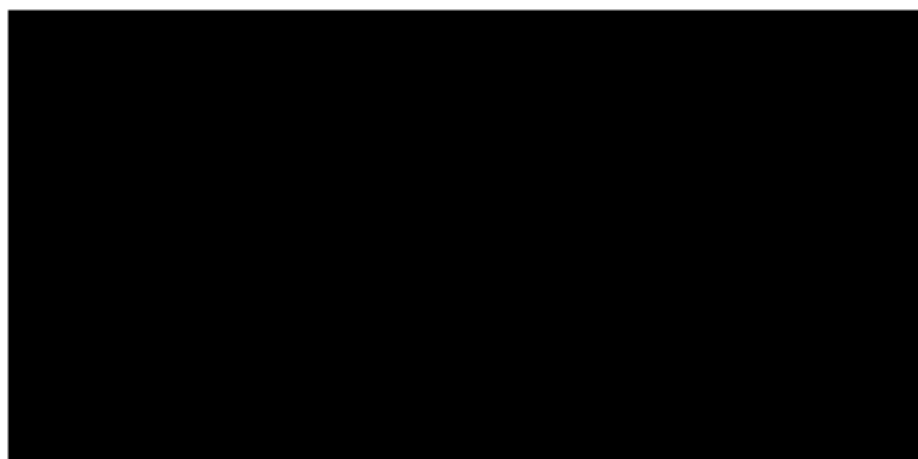
Parametr	Kanadyjska analiza	Niniejsza analiza
Okres obserwacyjny, z którego pochodzą dane dla OS i PFS	9 miesięcy	16 miesięcy
Horyzont analizy	10 lat	15 lat
Zysk QALY	1,19 (analiza podmiotu odpowiedzialnego)	1,78
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	5% ⁶⁸	3,5%

Walidacja zewnętrzna

W tym rozdziale przedstawiono wyniki walidacji zewnętrznej przeprowadzonej przez autorów modelu.

Autorzy modelu porównali przeżycie całkowite pacjentów leczonych w badaniu RESONATE z przeżyciem całkowitym dla populacji generalnej (oszacowania bazujące na populacji holenderskiej). Wyraźnie jest widoczne gorsze przeżycie całkowite pacjentów z CLL względem populacji generalnej (Tab. 52).

Tab. 52 Porównanie przeżycia całkowitego dla grup z modelu oraz przeżycia całkowitego populacji generalnej³⁴



Oszacowana mediana przeżycia całkowitego dla ofatumumabu wynosi ok. 3,5 roku. Jest ona zbliżona do mediany przeżycia całkowitego aktywnie leczonych pacjentów z nawrotowym lub opornym CLL. Badania wskazują na medianę przeżycia całkowitego od 31 do 39 miesięcy.^{51, 52, 53} Mediana dla ibrutynibu jest większa, co jest zgodne z wynikami badania RESONATE.

3 WYNIKI

3.1 Perspektywa NFZ

3.1.1 Scenariusz podstawowy

Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla porównywanych interwencji zestawiono w Tab. 53 dla scenariusza bez RSS i w Tab. 54 dla scenariusza z RSS. Koszty leków stanowią największą część kosztów całkowitych. Koszty BSC dla ibrutynibu są relatywnie większe niż dla pozostałych komparatorów m.in. z uwagi na dłuższe OS pacjentów na ibrutynibie. Większe koszty diagnostyki i monitorowania dla ibrutynibu w stanie PFS wynikają z realizacji terapii ibrutynibem w ramach programu lekowego oraz ze znacznie dłuższego czasu przebywania pacjentów w stanie PFS w porównaniu z komparatorami. Pozostałe terapie są realizowane poza programem lekowym.

Tab. 53 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib	Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt leków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt podania [zł]	████	████	████	████
Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie PFS [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████	████	████
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt BSC [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt opieki terminalnej [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	1 103 934,70	365 913,83	180 727,29	197 634,13

Tab. 54 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutinib	Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt leków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt podania [zł]	████	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie PFS [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████	████	████
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt BSC [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt opieki terminalnej [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	████████	365 913,83	180 727,29	197 634,13

Ibrutinib w porównaniu z komparatorami pozwala na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego, który wyniósł 2,3 QALY, 3,4 QALY i 3,9 QALY odpowiednio vs ofatumumab, BR i R-HDMP (Tab. 55, Tab. 56). Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 738 tys. zł vs ofatumuamb, 923 tys. zł vs BR i 906 tys. zł vs R-HDMP. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności wyniósł odpowiednio 292 tys. zł/QALY, 272 tys. zł/QALY i 230 tys. zł/QALY (Tab. 55). Po zaimplementowaniu RSS wartość ICUR zmniejszyła się ██████████ i wyniosła ██████████ ██████████ odpowiednio dla porównania z ofatumumabem, BR i R-HDMP (Tab. 56).

Tab. 55 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Porównanie ibrutynibu z		
	Ofatumumab em	BR	R-HDMP
Inkrementalne QALY	2,528	3,388	3,933
Inkrementalne koszty całkowite [zł]	738 020,88	923 207,41	906 300,57
ICUR	291 900,72	272 469,46	230 462,29

Tab. 56 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa NFZ.

	Porównanie ibrutinibu z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Inkrementalne QALY	2,528	3,388	3,933
Inkrementalne koszty całkowite [zł]	████████	████████	████████
ICUR	████████	████████	████████

Wyniki analizy progowej zamieszczono poniżej.

Tab. 57 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 58 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutinibu, BR i R-HDMP: perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutinib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	248 532,04/ ██████████	171 545,54	388 060,07
Ranking ilorazów kosztu i QALY*	2/█	1/█	3/█
Cena progowa ibrutinibu bez RSS [zł]	-	████████	████████
Cena progowa ibrutinibu z RSS [zł]	-	████████	████████

* bez RSS/z RSS

3.1.2 Analiza wrażliwości

Stwierdzono duży wpływ zmiany rozkładu dla PFS ibrutinibu z rozkładu Weibulla na rozkład wykładniczy. Rozkład wykładniczy był najlepiej dopasowany do danych wg jednego kryterium statystycznego (BIC), jednak nie spełniał pozostałych kryteriów selekcji, m.in. AIC, klinicznego prawdopodobieństwa takiego rozkładu (stałe ryzyko w czasie). Rozkład wykładniczy zwiększa czas przebywania pacjenta na terapii ibrutinibem (PFS) przez co zwiększa koszt terapii i w konsekwencji inkrementalny koszt całkowity.

Znaczny wpływ na wyniki miała również zmiana stóp dyskontowych, co wynika z korzyści ze stosowania ibrutynibu występujących w horyzoncie dożywo trnim.

Pozostałe scenariusze wskazują, że wyniki analizy nie są bardzo wrażliwe na zmianę testowanych parametrów (Tab. 59).

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

Tab. 59 Podsumowanie wykonanych scenariuszy analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	RSS	Zmiana ICUR względem scenariusza podstawowego dla porównania z		
		Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Horyzont 30 lat	Bez RSS	-4%	-3%	-2%
	Z RSS	■	■	■
Horyzont 15 lat	Bez RSS	7%	5%	4%
	Z RSS	■	■	■
Log-normalny dla Oś w pierwszych 3 latach terapii	Bez RSS	-1%	-2%	-3%
	Z RSS	■	■	■
PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym	Bez RSS	31%	25%	29%
	Z RSS	■	■	■
Bez kolejnej linii leczenia	Bez RSS	2%	2%	2%
	Z RSS	■	■	■
Wszyscy pacjenci korzystają z kolejnej linii leczenia	Bez RSS	-3%	-3%	-3%
	Z RSS	■	■	■
Schemat BR jako kolejna linia leczenia	Bez RSS	1%	1%	1%
	Z RSS	■	■	■
Schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia	Bez RSS	-1%	-1%	-1%
	Z RSS	■	■	■
Wpływ odpowiedzi na użyteczność	Bez RSS	-3%	-2%	-2%
	Z RSS	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów	Bez RSS	11%	9%	8%
	Z RSS	■	■	■
Stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów	Bez RSS	-4%	-4%	-1%
	Z RSS	■	■	■
Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów	Bez RSS	-23%	-21%	-19%
	Z RSS	■	■	■
Porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC	Bez RSS	-	-	16%
	Z RSS	-	-	■

3.1.2.1 Horyzont dożywni

Tab. 60 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywnim horyzontem czasowym (30 lat). Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,566	1,914	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 110 927,59	365 963,80	180 727,32	197 634,13
Inkrementalne QALY*	-	2,652	3,513	4,057
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	744 963,79	930 200,26	913 293,45
ICUR [zł/QALY]†	-	280 897,56	264 794,14	225 106,84

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 61 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywnim horyzontem czasowym (30 lat). Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,566	1,914	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	████████	365 963,80	180 727,32	197 634,13
Inkrementalne QALY*	-	2,652	3,513	4,057
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 62 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont dożywni (30 lat). Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 63 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: horyzont dożywotni. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	243 280,73/ [REDACTED]	171 545,48	388 060,07
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.2 Horyzont 15-letni

Tab. 64 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z 15-letnim horyzontem czasowym. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,233	1,908	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 090 888,94	365 583,89	180 725,82	197 634,13
Inkrementalne QALY*	-	2,325	3,180	3,724
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	725 305,06	910 163,13	893 254,81
ICUR [zł/QALY]†	-	311 963,66	286 244,28	239 871,68

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 65 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z 15-letnim horyzontem czasowym. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,233	1,908	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	████████	365 583,89	180 725,82	197 634,13
Inkrementalne QALY*	-	2,325	3,180	3,724
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 66 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont 15-letni. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 67 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: horyzont 15-letni. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	257 700,03/ [REDACTED]	171 547,87	388 060,07
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.3 Rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii

Tab. 68 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,621	2,060	1,135	0,523
Koszt całkowity [zł]	1 116 440,33	376 683,53	186 813,38	199 812,81
Inkrementalne QALY*	-	2,561	3,487	4,099
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	739 756,80	929 626,95	916 627,52
ICUR [zł/QALY]†	-	288 846,88	266 606,54	223 639,57

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 69 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,621	2,060	1,135	0,523
Koszt całkowity [zł]	████████	376 683,53	186 813,38	199 812,81
Inkrementalne QALY*	-	2,561	3,487	4,099
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 70 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z rozkładem log-normalnym dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 71 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Doraz koszt i QALY [zł/QALY]	241 576,97 / ██████████	164 654,06	382 207,54
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/█	1/█	3/█
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	████████	████████
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	████████	████████

* bez RSS, z RSS

3.1.2.4 PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym

Tab. 72 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,603	1,913	1,044	0,500
Koszt całkowity [zł]	1 390 507,39	365 913,83	173 642,99	167 237,31
Inkrementalne QALY*	-	2,689	3,559	4,103
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	1 024 593,56	1 216 864,40	1 223 270,08
ICUR [zł/QALY]†	-	380 967,59	341 918,21	298 143,79

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 73 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,603	1,913	1,044	0,500
Koszt całkowity [zł]	██████████	365 913,83	173 642,99	167 237,31
Inkrementalne QALY*	-	2,689	3,559	4,103
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]†	-	██████████	██████████	██████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 74 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z : PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	██████████	██████████	██████████
Z RSS	██████████	██████████	██████████

Tab. 75 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: rozkład wykładniczy dla PFS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	302 090,95/ [REDACTED]	166 323,32	334 481,68
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.5 Scenariusz bez kolejnej linii leczenia

Tab. 76 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,438	1,908	1,048	0,504
Koszt całkowity [zł]	1 068 443,42	315 215,88	128 755,58	144 026,54
Inkrementalne QALY*	-	2,530	3,390	3,934
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	753 227,54	939 687,84	924 416,88
ICUR [zł/QALY]†	-	297 747,84	277 205,75	234 966,81

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 77 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,438	1,908	1,048	0,504
Koszt całkowity [zł]	████████	315 215,88	128 755,58	144 026,54
Inkrementalne QALY*	-	2,530	3,390	3,934
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 7B Wyniki analizy progowej dla scenariusza bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 79 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: scenariusz bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	240 752,12/ [REDACTED]	122 848,66	285 939,81
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.6 Wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia

Tab. B0 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,447	1,920	1,060	0,515
Koszt całkowity [zł]	1 153 194,33	436 549,60	253 569,28	273 638,24
Inkrementalne QALY*	-	2,527	3,387	3,932
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	716 644,73	899 625,05	879 556,09
ICUR [zł/QALY]†	-	283 622,31	265 604,81	223 679,38

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. B1 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,447	1,920	1,060	0,515
Koszt całkowity [zł]	████████	436 549,60	253 569,28	273 638,24
Inkrementalne QALY*	-	2,527	3,387	3,932
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. B2 Wyniki analizy progowej dla scenariusz, w którym wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. B3 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	259 316,84/ [REDACTED]	239 223,89	531 512,25
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.7 Schemat BR jako kolejna linia leczenia

Tab. B4 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 088 501,75	343 880,72	158 133,67	174 329,35
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	744 621,04	930 368,08	914 172,40
ICUR [zł/QALY]†	-	294 511,20	274 582,81	232 464,01

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. B5 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	████████	343 880,72	158 133,67	174 329,35
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. B6 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem BR jako kolejną linią leczenia. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. B7 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	245 057,57 / ██████████	150 099,78	342 300,48
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/█	1/█	3/█
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	████████	████████
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	████████	████████

* bez RSS/z RSS

3.1.2.8 Schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia

Tab. B8 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 119 367,65	387 946,94	203 320,90	220 938,92
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	731 420,71	916 046,75	898 428,73
ICUR [zł/QALY]†	-	289 290,24	270 356,10	228 460,57

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. B9 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	████████	387 946,94	203 320,90	220 938,92
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 90 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem R-HDMP jako kolejną linią leczenia. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 91 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	252 006,50/ [REDACTED]	192 991,30	433 819,66
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.9 Wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność

Tab. 92 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,499	1,902	1,041	0,505
Koszt całkowity [zł]	1 103 934,70	365 913,83	180 727,29	197 634,13
Inkrementalne QALY*	-	2,597	3,458	3,994
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	738 020,88	923 207,41	906 300,57
ICUR [zł/QALY]†	-	284 141,73	266 955,57	226 921,84

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 93 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,499	1,902	1,041	0,505
Koszt całkowity [zł]	████████	365 913,83	180 727,29	197 634,13
Inkrementalne QALY*	-	2,597	3,458	3,994
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 94 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 95 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: uwzględnienie wpływu odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Doraz koszt i QALY [zł/QALY]	245 376,99/ [REDACTED]	173 667,34	391 320,19
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.10 Stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów

Tab. 96 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,132	1,844	1,032	0,504
Koszt całkowity [zł]	1 103 842,97	365 782,86	180 592,99	197 495,61
Inkrementalne QALY*	-	2,288	3,100	3,628
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	738 060,11	923 249,98	906 347,36
ICUR [zł/QALY]†	-	322 594,96	297 839,66	249 821,56

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 97 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,132	1,844	1,032	0,504
Koszt całkowity [zł]	██████████	365 782,86	180 592,99	197 495,61
Inkrementalne QALY*	-	2,288	3,100	3,628
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]†	-	██████████	██████████	██████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 98 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	██████████	██████████	██████████
Z RSS	██████████	██████████	██████████

Tab. 99 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	267 140,91/ [REDACTED]	174 952,46	391 791,44
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/ z RSS

3.1.2.11 Stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów

Tab. 100 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	1 303 778,82	388 720,52	188 491,86	200 433,20
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	915 058,30	1 115 286,95	1 103 345,62
ICUR [zł/QALY]†	-	279 693,87	261 453,88	227 416,10

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 101 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	██████████	388 720,52	188 491,86	200 433,20
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]†	-	██████████	██████████	██████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 102 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	██████████	██████████	██████████
Z RSS	██████████	██████████	██████████

Tab. 103 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	242 616,98/ [REDACTED]	170 103,17	383 857,59
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.12 Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów

Tab. 104 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	1 104 155,36	366 228,85	181 050,33	197 967,34
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	737 926,51	923 105,03	906 188,02
ICUR [zł/QALY]†	-	225 552,32	216 401,16	186 778,96

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 105 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	████████	366 228,85	181 050,33	197 967,34
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 106 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 107 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	205 469,55/ [REDACTED]	163 387,61	379 135,14
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.1.2.13 Porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC

Tab. 108 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator R-HDMP
QALY	4,442	1,432
Koszt całkowity [zł]	1 103 934,70	300 710,56
Inkrementalne QALY*	-	3,010
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	803 224,15
ICUR [zł/QALY]†	-	266 894,60

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 109 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.

	Ibrutynib	Komparator R-HDMP
QALY	4,442	1,432
Koszt całkowity [zł]	██████████	300 710,56
Inkrementalne QALY*	-	3,010
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	██████████
ICUR [zł/QALY]†	-	██████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 110 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z porównaniem pośrednim z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z R-HDMP
Bez RSS	██████████
Z RSS	██████████

Tab. 1.11 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: scenariusz z porównaniem pośrednim z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	R-HDMP
Doraz koszt i QALY [zł/QALY]	248 532,04/ [REDACTED]	209 949,08
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/[REDACTED]	1/[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2 Perspektywa wspólna

3.2.1 Scenariusz podstawowy

Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla porównywanych interwencji zestawiono w Tab. 112 dla scenariusza bez RSS i w Tab. 113 dla scenariusza z RSS. Koszty leków stanowią największą część kosztów całkowitych. Koszty BSC dla ibrutynibu są relatywnie większe niż dla pozostałych komparatorów m.in. z uwagi na dłuższe PFS pacjentów na ibrutynibie. Większe koszty diagnostyki i monitorowania dla ibrutynibu w stanie PFS wynikają z realizacji terapii ibrutynibem w ramach programu lekowego. Pozostałe terapie są realizowane poza programem lekowym.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ z uwagi na mały koszt ponoszony przez pacjenta. Większość procedur i leków finansowana jest w 100% przez NFZ.

Tab. 112 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib	Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt leków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt podania [zł]	████	████	████	████
Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie PFS [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████	████	████
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt BSC [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt opieki terminalnej [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	1 103 947,52	365 923,97	180 733,31	197 638,42

Tab. 113 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib	Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt leków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt podania [zł]	████	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie PFS [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████	████	████
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt BSC [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt opieki terminalnej [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	████████	365 923,97	180 733,31	197 638,42

Ibrutynib w porównaniu z komparatorami pozwala na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego, który wyniósł 2,3 QALY, 3,4 QALY i 3,9 QALY odpowiednio vs ofatumumab, BR i R-HDMP (Tab. 114, Tab. 115). Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 738 tys. zł vs ofatumuamb, 923 tys. zł vs BR i 906 tys. zł vs R-HDMP. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł odpowiednio 292 tys. zł/QALY, 272 tys. zł/QALY i 230 tys. zł/QALY (Tab. 114). Po zaimplementowaniu RSS wartość ICUR zmniejszyła się ██████████ i wyniosła ██████████ ██████████ odpowiednio dla porównania z ofatumumabem, BR i R-HDMP (Tab. 115).

Tab. 114 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Porównanie ibrutynibu z		
	Ofatumumab em	BR	R-HDMP
Inkrementalne QALY	2,528	3,388	3,933
Inkrementalne koszty całkowite [zł]	738 023,55	923 214,21	906 309,10
ICUR	291 901,78	272 471,46	230 464,46

Tab. 115 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa wspólna.

	Porównanie ibrutynibu z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Inkrementalne QALY	2,528	3,388	3,933
Inkrementalne koszty całkowite [zł]	████████	████████	████████
ICUR	████████	████████	████████

Wyniki analizy progowej zamieszczono poniżej.

Tab. 116 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 117 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	248 534,92/ ██████████	171 551,26	388 068,48
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/█	1/█	3/█
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	████████	████████
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	████████	████████

* bez RSS/z RSS

3.2.2 Analiza wrażliwości

Stwierdzono duży wpływ zmiany rozkładu dla PFS ibrutynibu z rozkładu Weibulla na rozkład wykładniczy. Rozkład wykładniczy był najlepiej dopasowany do danych wg jednego kryterium statystycznego (BIC), jednak nie spełniał pozostałych kryteriów selekcji, m.in. AIC, klinicznego prawdopodobieństwa takiego rozkładu (stałe ryzyko w czasie).

Znaczny wpływ na wyniki miała również zmiana stóp dyskontowych, co wynika z korzyści ze stosowania ibrutynibu występujących w horyzoncie dożywo-train.

Pozostałe scenariusze wskazują, że wyniki analizy nie są bardzo wrażliwe na zmianę testowanych parametrów (Tab. 118).

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ z uwagi na mały koszt ponoszony przez pacjenta. Większość procedur i leków finansowana jest w 100% przez NFZ.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

Tab. 118 Podsumowanie wykonanych scenariuszy analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.

Scenariusz	RSS	Zmiana ICUR względem scenariusza podstawowego dla porównania z		
		Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Horyzont 30 lat	Bez RSS	-4%	-3%	-2%
	Z RSS	■	■	■
Horyzont 15 lat	Bez RSS	7%	5%	4%
	Z RSS	■	■	■
Log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach terapii	Bez RSS	-1%	-2%	-3%
	Z RSS	■	■	■
PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym	Bez RSS	31%	25%	29%
	Z RSS	■	■	■
Bez kolejnej linii leczenia	Bez RSS	2%	2%	2%
	Z RSS	■	■	■
Wszyscy pacjenci korzystają z kolejnej linii leczenia	Bez RSS	-3%	-3%	-3%
	Z RSS	■	■	■
Schemat BR jako kolejna linia leczenia	Bez RSS	1%	1%	1%
	Z RSS	■	■	■
Schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia	Bez RSS	-1%	-1%	-1%
	Z RSS	■	■	■
Wpływ odpowiedzi na użyteczność	Bez RSS	-3%	-2%	-2%
	Z RSS	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów	Bez RSS	11%	9%	8%
	Z RSS	■	■	■
Stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów	Bez RSS	-4%	-4%	-1%
	Z RSS	■	■	■
Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów	Bez RSS	-23%	-21%	-19%
	Z RSS	■	■	■
Porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC	Bez RSS	-	-	16%
	Z RSS	-	-	■

3.2.2.1 Horyzont dożywni

Tab. 119 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywnim horyzontem czasowym (30 lat). Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,566	1,914	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 110 940,92	365 973,94	180 733,35	197 638,42
Inkrementalne QALY*	-	2,652	3,513	4,057
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	744 966,98	930 207,58	913 302,51
ICUR [zł/QALY]†	-	280 898,77	264 796,22	225 109,07

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 120 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywnim horyzontem czasowym (30 lat). Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,566	1,914	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	████████	365 973,94	180 733,35	197 638,42
Inkrementalne QALY*	-	2,652	3,513	4,057
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 121 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont dożywni (30 lat). Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 122 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: horyzont dożywotni. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	243 283,65/ [REDACTED]	171 551,19	388 068,48
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.2 Horyzont 15-letni

Tab. 1.23 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z 15-letnim horyzontem czasowym. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,233	1,908	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 090 900,81	365 594,00	180 731,84	197 638,42
Inkrementalne QALY*	-	2,325	3,180	3,724
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	725 306,81	910 168,97	893 262,40
ICUR [zł/QALY]†	-	311 964,41	286 246,12	239 873,72

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 1.24 Wyniki analizy wrażliwości: 15-letni horyzont czasowy. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,233	1,908	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	████████	365 594,00	180 731,84	197 638,42
Inkrementalne QALY*	-	2,325	3,180	3,724
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 1.25 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont 15-letni. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 126 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; horyzont 15-letni. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	257 702,84/ [REDACTED]	171 553,59	388 068,48
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.3 Rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii

Tab. 1.27 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,621	2,060	1,135	0,523
Koszt całkowity [zł]	1 116 454,09	376 694,47	186 819,85	199 817,16
Inkrementalne QALY*	-	2,561	3,487	4,099
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	739 759,62	929 634,24	916 636,93
ICUR [zł/QALY]†	-	288 847,98	266 608,63	223 641,87

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 1.28 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,621	2,060	1,135	0,523
Koszt całkowity [zł]	████████	376 694,47	186 819,85	199 817,16
Inkrementalne QALY*	-	2,561	3,487	4,099
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 1.29 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z rozkładem log-normalnym dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 130 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: scenariusz z rozkładem log-normalnym dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Doraz koszt i QALY [zł/QALY]	241 579,95/ [REDACTED]	164 659,76	382 215,85
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.4 PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym

Tab. 1.31 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,603	1,913	1,044	0,500
Koszt całkowity [zł]	1 390 515,80	365 923,97	173 649,30	167 241,89
Inkrementalne QALY*	-	2,689	3,559	4,103
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	1 024 591,84	1 216 866,50	1 223 273,91
ICUR [zł/QALY]†	-	380 966,95	341 918,80	298 144,72

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 1.32 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,603	1,913	1,044	0,500
Koszt całkowity [zł]	██████████	365 923,97	173 649,30	167 241,89
Inkrementalne QALY*	-	2,689	3,559	4,103
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]†	-	██████████	██████████	██████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 1.33 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z : PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	██████████	██████████	██████████
Z RSS	██████████	██████████	██████████

Tab. 134 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: rozkład wykładniczy dla FFS. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Doraz koszt i QALY [zł/QALY]	302 092,78/ [REDACTED]	166 329,37	334 490,83
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.5 Scenariusz bez kolejnej linii leczenia

Tab. 1.35 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,438	1,908	1,048	0,504
Koszt całkowity [zł]	1 068 455,16	315 224,50	128 760,03	144 029,20
Inkrementalne QALY*	-	2,530	3,390	3,934
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	753 230,66	939 695,12	924 425,96
ICUR [zł/QALY]†	-	297 749,08	277 207,90	234 969,11

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 1.36 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,438	1,908	1,048	0,504
Koszt całkowity [zł]	██████████	315 224,50	128 760,03	144 029,20
Inkrementalne QALY*	-	2,530	3,390	3,934
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]†	-	██████████	██████████	██████████

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 1.37 Wyniki analizy progowej dla scenariusza bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	██████████	██████████	██████████
Z RSS	██████████	██████████	██████████

Tab. 13B Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: scenariusz bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	240 754,76/ [REDACTED]	122 852,91	285 945,09
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.6 Wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia

Tab. 139 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,447	1,920	1,060	0,515
Koszt całkowity [zł]	1 153 208,59	436 561,70	253 577,16	273 644,13
Inkrementalne QALY*	-	2,527	3,387	3,932
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	716 646,90	899 631,43	879 564,46
ICUR [zł/QALY]†	-	283 623,17	265 606,69	223 681,51

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 140 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,447	1,920	1,060	0,515
Koszt całkowity [zł]	████████	436 561,70	253 577,16	273 644,13
Inkrementalne QALY*	-	2,527	3,387	3,932
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 141 Wyniki analizy progowej dla scenariusz, w którym wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 142 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	259 320,05/ [REDACTED]	239 231,32	531 523,68
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.7 Schemat BR jako kolejna linia leczenia

Tab. 143 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 088 514,57	343 890,85	158 139,69	174 333,63
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	744 623,71	930 374,88	914 180,94
ICUR [zł/QALY]†	-	294 512,26	274 584,82	232 466,18

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 144 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	█	343 890,85	158 139,69	174 333,63
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	█	█	█
ICUR [zł/QALY]†	-	█	█	█

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 145 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem BR jako kolejną linią leczenia. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	█	█	█
Z RSS	█	█	█

Tab. 146 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: BR jako kolejna linia leczenia. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	245 060,46/ [REDACTED]	150 105,50	342 308,89
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/ z RSS

3.2.2.8 Schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia

Tab. 147 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	1 119 380,47	387 957,08	203 326,93	220 943,20
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	731 423,39	916 053,54	898 437,27
ICUR [zł/QALY]†	-	289 291,29	270 358,11	228 462,74

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 148 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,442	1,913	1,054	0,509
Koszt całkowity [zł]	████████	387 957,08	203 326,93	220 943,20
Inkrementalne QALY*	-	2,528	3,388	3,933
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutinibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutinibu z komparatorem

Tab. 149 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem R-HDMP jako kolejną linią leczenia. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 150 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Doraz kosztu i QALY [zł/QALY]	252 009,39/ [REDACTED]	192 997,02	433 828,06
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.9 Wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność

Tab. 151 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,499	1,902	1,041	0,505
Koszt całkowity [zł]	1 103 947,52	365 923,97	180 733,31	197 638,42
Inkrementalne QALY*	-	2,597	3,458	3,994
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	738 023,55	923 214,21	906 309,10
ICUR [zł/QALY]†	-	284 142,76	266 957,53	226 923,98

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 152 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,499	1,902	1,041	0,505
Koszt całkowity [zł]	████████	365 923,97	180 733,31	197 638,42
Inkrementalne QALY*	-	2,597	3,458	3,994
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 153 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 154 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: uwzględnienie wpływu odpowiedzi częściowej i całkowitej na użyteczność. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Doraz koszt i QALY [zł/QALY]	245 379,84/ [REDACTED]	173 673,13	391 328,66
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.10 Stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów

Tab. 155 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,132	1,844	1,032	0,504
Koszt całkowity [zł]	1 103 855,78	365 793,00	180 599,01	197 499,89
Inkrementalne QALY*	-	2,288	3,100	3,628
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	738 062,78	923 256,77	906 355,89
ICUR [zł/QALY]†	-	322 596,13	297 841,85	249 823,91

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 156 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	4,132	1,844	1,032	0,504
Koszt całkowity [zł]	████████	365 793,00	180 599,01	197 499,89
Inkrementalne QALY*	-	2,288	3,100	3,628
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 157 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 158 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	267 144,02/ [REDACTED]	174 958,29	391 799,93
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.11 Stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów

Tab. 159 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	1 303 797,37	388 732,18	188 498,36	200 437,62
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	915 065,19	1 115 299,01	1 103 359,74
ICUR [zł/QALY]†	-	279 695,97	261 456,71	227 419,01

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 160 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	██████████	388 732,18	188 498,36	200 437,62
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]†	-	██████████	██████████	██████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 161 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	██████████	██████████	██████████
Z RSS	██████████	██████████	██████████

Tab. 162 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	242 620,43/ [REDACTED]	170 109,03	383 866,07
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.12 Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów

Tab. 163 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	1 104 168,18	366 238,99	181 056,35	197 971,62
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	737 929,18	923 111,83	906 196,55
ICUR [zł/QALY]†	-	225 553,13	216 402,76	186 780,72

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 164 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutynib	Komparator		
		Ofatumumab	BR	R-HDMP
QALY	5,374	2,102	1,108	0,522
Koszt całkowity [zł]	████████	366 238,99	181 056,35	197 971,62
Inkrementalne QALY*	-	3,272	4,266	4,852
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████	████████	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 165 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z		
	Ofatumumabem	BR	R-HDMP
Bez RSS	████████	████████	████████
Z RSS	████████	████████	████████

Tab. 166 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	BR	R-HDMP
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	205 471,93/ [REDACTED]	163 393,04	379 143,34
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]	3/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

3.2.2.13 Porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC

Tab. 167 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator R-HDMP
QALY	4,442	1,432
Koszt całkowity [zł]	1 103 947,52	300 719,06
Inkrementalne QALY*	-	3,010
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	803 228,46
ICUR [zł/QALY]†	-	266 896,03

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 168 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.

	Ibrutinib	Komparator R-HDMP
QALY	4,442	1,432
Koszt całkowity [zł]	████████	300 719,06
Inkrementalne QALY*	-	3,010
Inkrementalny koszt całkowity [zł]*	-	████████
ICUR [zł/QALY]†	-	████████

* różnica między ibrutynibem a komparatorem; † ICUR dla porównania ibrutynibu z komparatorem

Tab. 169 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z wynikami porównania pośredniego z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa wspólna.

Scenariusz	Cena progowa dla porównania z R-HDMP
Bez RSS	████████
Z RSS	████████

Tab. 170 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: scenariusz z wynikami porównania pośredniego z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa wspólna.

Parametr	Ibrutynib (bez RSS/z RSS)	R-HDMP
Doraz koszt i QALY [zł/QALY]	248 534,92/ [REDACTED]	209 955,01
Ranking ilorazu kosztu i QALY*	2/ [REDACTED]	1/ [REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	[REDACTED]
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	[REDACTED]

* bez RSS/z RSS

4 OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem analizy jest brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego między ibrutynibem a komparatorami refundowanymi w Polsce. Zrezygnowano z wprowadzenia danych dla komparatorów bezpośrednio z odnalezionych badań z uwagi na brak porównywalności populacji tych badań z populacją badania RESONATE. W celu zmniejszenia heterogeniczności populacji a tym samym zwiększenia wiarygodności oszacowań wykonano porównanie MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparisons*). Z uwagi na brak możliwości wykonania wiarygodnego MAIC dla schematu R-HDMP skuteczność tego schematu określono na podstawie skuteczności terapii wybieranej przez lekarza. Wybór lekarza ma odzwierciedlać aktualną praktykę kliniczną, tj. optymalnie wybraną terapię.⁶⁴

Znacznym ograniczeniem analizy jest krótki okres obserwacji przeżycia całkowitego z badania RESONATE. Przy średnim czasie obserwacji wynoszącym 16 miesięcy nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego w żadnym z ramion tego badania. Ekstrapolacja krzywej w tym przypadku obarczona jest niepewnością. Do modelowania OS poza horyzontem badania wybrano rozkład Weibulla. Wybór opierał się na kryteriach statystycznych, wizualnej ocenie przebiegu krzywej oraz klinicznego prawdopodobieństwa przebiegu krzywej. Rozkład Weibulla jest jednym z najczęściej wybieranych rozkładów do modelowania przebiegu OS w analizach dla chorób nowotworowych.⁶⁵ Model został zbudowany tak by umożliwiać jak najbardziej elastyczną modyfikację założeń dla oceny OS. W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę założeń poprzez zmianę rozkładu do ekstrapolacji z Weibulla na log-normalny. Zmiana nie miała znaczącego wpływu na wyniki analizy. Pomimo nie osiągnięcia mediany dla OS kanadyjska agencja HTA podkreśla, że klinicznie istotny efekt zdrowotny ibrutynibu został zaobserwowany, a dane z dłuższego okresu obserwacyjnego badania pozwolą na zmniejszenie niepewności oszacowań w dalszym horyzoncie analizy.

5 DYSKUSJA

Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Analiza w scenariuszu podstawowym wykonana została dla 20-letniego horyzontu czasowego. Takie założenie wynikało z niepewności oszacowań przeżycia całkowitego dla większości ocenianych interwencji w dłuższym horyzoncie czasowym (dożywotnym). W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusze uwzględniające zmniejszenie i zwiększenie horyzontu czasowego analizy. Wyniki wskazują, że analiza z horyzontem 20-letnim (scenariusz podstawowy) jest konserwatywna względem analizy z horyzontem dożywotnym.

Terapię ibrutynibem porównano ze schematami chemioterapii refundowanymi w Polsce (BR: bendamustyna, rytuksymab; R-HDMP: rytuksymab i metyloprednizolon w dużych dawkach) oraz z ofatumumabem - komparatorem ibrutynibu w badaniu RESONATE. Komparatory refundowane w Polsce wybrano w oparciu o opinię ekspertów klinicznych. Proces wyboru komparatorów opisano szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego dotychczasowej do wniosku.⁶

Wpływ ibrutynibu i ofatumumabu na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) został określony na podstawie wyników badania RESONATE porównującego bezpośrednio wymienione leki. Skuteczność refundowanych komparatorów określono poprzez wykorzystanie nowej metody porównania pośredniego - MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparisons*). Metodę wybrano z uwagi na brak możliwości wykonania porównania bezpośredniego i klasycznego porównania pośredniego z ibrutynibem. Naiwne porównanie bez żadnej korekty jest mało wiarygodne z uwagi na heterogeniczność populacji badań komparatorów i populacji badania ibrutynibu. Celem MAIC jest zniesienie heterogeniczności populacji badań i wpływu tej heterogeniczności na skuteczność leczenia. Tym samym umożliwia to wiarygodniejsze porównanie leków w przypadku braku danych z porównania bezpośredniego i klasycznego porównania pośredniego. Metoda MAIC choć nowa została już zastosowana w analizach ekonomicznych składanych do NICE, tj. w analizie dla bortezomibu w szpiczaku mnogim,²³ dazatynibu i nilotynibu w I linii przewlekłej białaczki szpikowej.²⁴ Opublikowano również wyniki analizy MAIC dla chorób nieonkologicznych.²⁵ Porównanie ibrutynibu z komparatorami metodą MAIC zostało wykonane zgodnie z metodyką opisaną w publikacji Signorovitch 2012.^{20,21}

Zgodnie z protokołem badania RESONATE pacjenci z grupy stosującej ofatumumab po wystąpieniu progresji mogli rozpocząć leczenie ibrutynibem (cross-over). Rozpoczęcie leczenia preparatem Imbruvica® dotyczyło 78% pacjentów z ramienia ofatumumabu. Konsekwencją tego przejścia było zaburzenie krzywych przeżycia całkowitego pacjentów dla ibrutynibu i ofatumumabu w horyzoncie czasowym badania RESONATE.

Zaburzający wpływ efektu cross-over na przeżycie całkowite łatwo zauważyć porównując wyniki hazardów względnych dla obserwacji 9-miesięcznej oraz dla obserwacji średnio 15,7 miesiąca. Łatwo zauważyć, iż w obserwacji 16 miesięcznej, gdy 78% pacjentów, u których wystąpiła progresja po ofatumumabie rozpoczęło leczenie ibrutinibem wartość HR wzrosła z [redacted] (porównaj Tab. 185). Bez zastosowania skorygowania o efekt cross-over wzrost wartości HR można skonkludować, iż rozpoczęcie leczenia tych pacjentów z zastosowaniem ibrutinibu wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu, co z klinicznego punktu widzenia nie ma najmniejszego uzasadnienia. Z tego względu wykonano korektę OS ofatumumabu jedną ze stosowanych w tym celu metod - RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*).⁵⁶ Metoda RPSFT wymaga by efekt leczenia nie różnił się między pacjentami zrandomizowanymi do grupy ibrutinibu a pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie ibrutinibem.

Zużycie zasobów zróżnicowano w zależności od występowania odpowiedzi i jej poziomu. Dane wejściowe dla zużycia zasobów określono na podstawie wyników ankiety skierowanej do 3 ekspertów klinicznych. Przeprowadzono ankietę z uwagi na brak opublikowanych danych dotyczących zużycia zasobów w Polsce dla chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.⁴⁵ Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych NFZ i MZ.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu. Ostatecznie w modelu znalazły się użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania RESONATE: stan bazowy oraz stan PFS. Analiza wyników EQ-5D z badania RESONATE nie pozwoliła na określenie wpływu progresji, odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych na użyteczność stanu zdrowia. Prawdopodobnie wynika to z małej czułości kwestionariusza EQ-5D na zmiany stanu zdrowia pacjentów z CLL. Z tego względu do określenia wpływu progresji i działań niepożądanych na użyteczność wykorzystano wyniki badania Beusterien 2010.⁵⁶ Badanie to przeprowadzono w populacji generalnej Wielkiej Brytanii metodą loterii. Oceniane stany zdrowia dotyczyły populacji CLL. Na podstawie danych z badania Beusterien 2010⁵⁶ określono zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji i PFS na kolejnej linii leczenia.

Wyniki

Koszty leków stanowią największą część kosztów całkowitych. Koszty BSC dla ibrutinibu są relatywnie większe niż dla pozostałych komparatorów m.in. z uwagi na dłuższe OS pacjentów na ibrutinibie. Większe koszty diagnostyki i monitorowania w stanie PFS dla ibrutinibu wynikają z realizacji terapii ibrutinibem w ramach programu lekowego. Pozostałe terapie są realizowane poza programem lekowym.

Ibrutinib w porównaniu z komparatorami pozwala na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego, który wyniósł 2,3 QALY, 3,4 QALY i 3,9 QALY odpowiednio w porównaniu z ofatumumabem, BR i R-HDMP. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 738 tys. zł vs ofatumumab, 923 tys. zł vs BR i 906 tys. zł vs R-HDMP. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł odpowiednio 292 tys. zł/QALY, 272 tys.

zł/QALY i 230 tys. zł/QALY. Po zaimplementowaniu RSS wartość ICUR zmniejszyła się [redacted] i wyniosła [redacted] odpowiednio dla porównania z ofatumumabem, BR i R-HDMP. Oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności przekraczają próg określony ustawą.

Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla ibrutynibu odnaleziono 1 publikację raportującą wyniki analizy ekonomicznej. Publikacja ta jest raportem kanadyjskiej agencji HTA.⁶⁷ Opisane wyniki pochodzą z analizy złożonej przez podmiot odpowiedzialny a także z analiz wykonanych przez kanadyjską agencję HTA na podstawie złożonego modelu.

Wyniki analiz zespołu oceniającego kanadyjskiej agencji HTA wskazują, że ICUR waha się w zakresie od 80 941 do 382 134 dolarów kanadyjskich za QALY (wartość dla najbardziej optymistycznego i wartość dla najbardziej pesymistycznego scenariusza). Zysk QALY to od 0,31 do 1,94 w horyzoncie 10-letnim. Za najbardziej prawdopodobną wartość ICUR uznano 199 368 dolarów kanadyjskich za QALY. Wyniki analizy podmiotu odpowiedzialnego złożonej do kanadyjskiej agencji HTA to 124 954 dolary kanadyjskie za QALY (horyzont 10-letni).

Podkreślono, że większość danych wejściowych przyjętych przez wnioskodawcę jest właściwa. Rozbieżności dotyczyły wyboru komparatorów. Zmiany komparatorów miały wpływ na koszty, natomiast nie wpływały na efektywność terapii. W analizie kanadyjskiej założono, że skuteczność wszystkich komparatorów jest taka sama jak ofatumumabu.⁶⁸

Na podstawie przedstawionych analiz leczenie ibrutynibem zostało uznane za nieefektywne kosztowo. Pomimo takiego stwierdzenia lek uzyskał pozytywną rekomendację kanadyjskiej agencji HTA pod warunkiem zmniejszenia ceny ibrutynibu.⁶⁹

W analizie złożonej do kanadyjskiej agencji HTA do oceny OS i PFS wykorzystano dane z średnio 9 miesięcznej obserwacji. W niniejszej analizie wykorzystano aktualniejsze dane pochodzące z 16 miesięcznej obserwacji, co zwiększa precyzję oszacowań OS względem analizy kanadyjskiej.

6 WNIOSKI

Terapia ibrutinibem pozwala na uzyskanie 4,2 razy więcej lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z refundowanym schematem BR oraz o 8,7 razy więcej QALY w porównaniu z drugim refundowanym schematem R-HDMP, natomiast 2,3 razy więcej QALY w porównaniu z nierefundowanym ofatumumabem.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekracza próg efektywności kosztowej określony ustawą, ale na tle innych terapii onkologicznych powinien być uznany za niski ([REDACTED]).

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ibrutynibu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed); do 24.09.2015;
- Cochrane Library; do 24.09.2015;
- EMBASE do 24.09.2015.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 171, Tab. 172, Tab. 173). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 8).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową lub małym chłoniakiem z komórek B
<i>Rodzaj interwencji:</i>	ibrutynib
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 174. Wyniki z włączonej publikacji opisano w rozdziale zawierającym dyskusję.

Tab. 171 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 24.09.2015.

1	*Economics, Pharmaceutical*[Mesh]	2568
2	*Quality of Life*[Mesh]	128145
3	*Value of Life*[Mesh]	5443
4	*Quality-Adjusted Life Years*[Mesh]	7659
5	*Models, Economic*[Mesh]	10915
6	*Markov Chains*[Mesh]	10474
7	*Monte Carlo Method*[Mesh]	21176
8	*Decision Trees*[Mesh]	9162
9	economic*[tw]	526230
10	cost*[tw]	489541
11	costing*[tw]	3174
12	costly [tw]	23781
13	costed [tw]	236
14	price*[tw]	25786
15	pricing*[tw]	3511
16	pharmacoeconomic*[tw]	3058
17	*quality of life* [tw]	215174
18	qol*[tw]	23721
19	hrqol*[tw]	9271
20	*Quality adjusted life year** [tw]	3198
21	qaly*[tw]	6191
22	cba [tw]	25167
23	cea [tw]	18141
24	cua [tw]	918
25	utilit*[tw]	137561
26	markov*[tw]	19154
27	*monte carlo* [tw]	41016
28	*decision tree* [tw]	4082
29	*decision model* [tw]	1228
30	*1-[[[3R]-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one* [tw]	0
31	*PC[32765* [Supplementary Concept]	184
32	ibrutinib [tw]	339
33	imbruvica [tw]	20
34	*PC[-32765* [tw]	202
35	*PC[32765* [tw]	0
36	[#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or	1245242

	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	
37	(#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35)	396
38	(#36 and #37)	11

Tab. 172 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 24.09.2015.

1	ibrutinib:ti,ab,kw	14
2	*PCI[32765*:ti,ab,kw	2
3	*PCI-32765*:ti,ab,kw	2
4	*PC[32765*:ti,ab,kw	0
5	imbruvica:ti,ab,kw	2
6	*1-[[[3R]-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one*:ti,ab,kw	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	15
	#7 in Trials	12
	#7 in Technology Assessments	3

Tab. 173 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 24.09.2015.

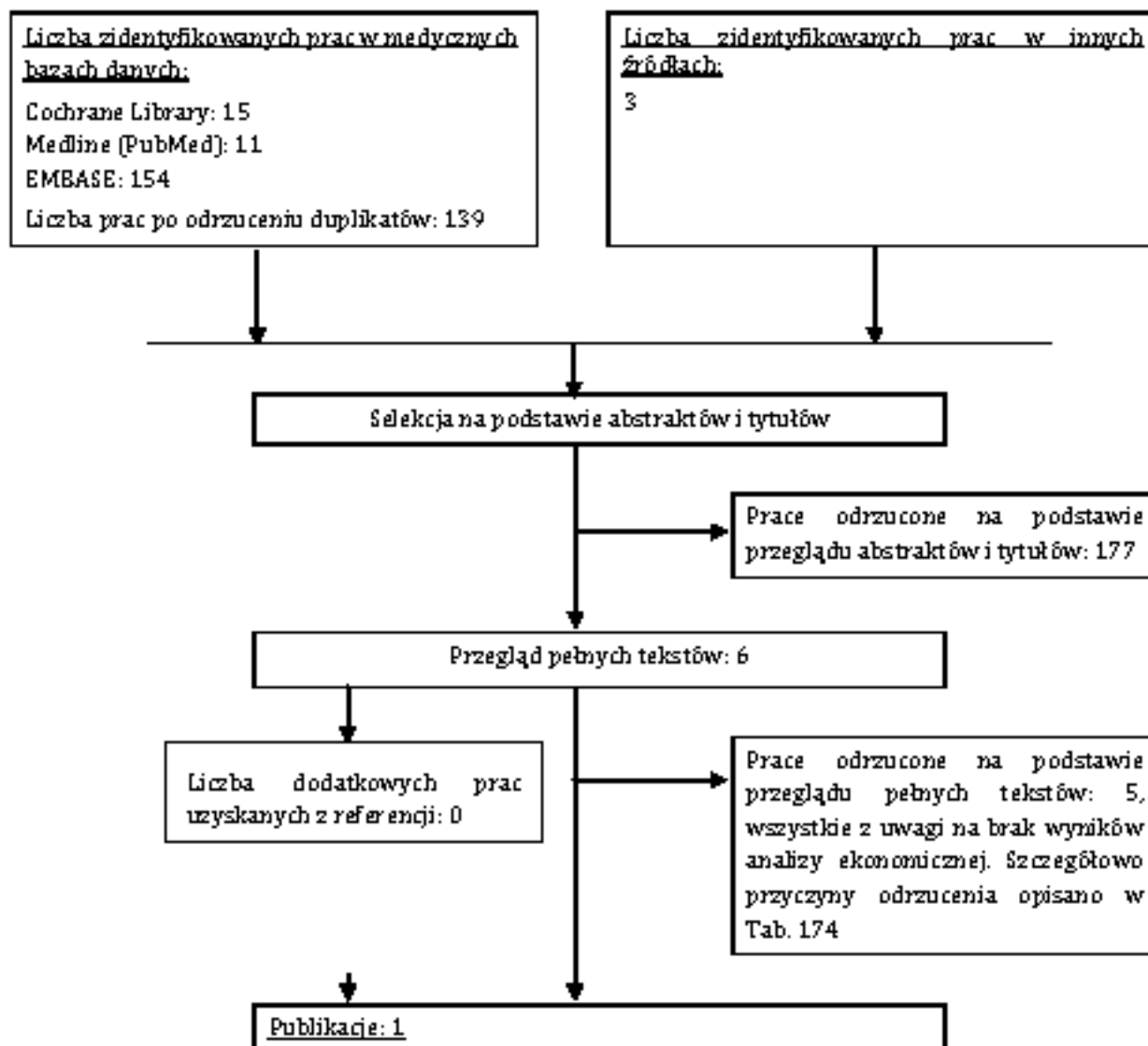
1	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	438933
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	307539
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	170
4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	14053
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	5848
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	162290
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	408578
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	27208
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5747
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	41138
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	3096
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	209068
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	12340
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	13176
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	10014
16	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	9235
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	21370

18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	665
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	153710
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	14305
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	22662
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	73431
23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1287548
24	'ibrutinib'/exp OR 'ibrutinib' AND [embase]/lim	1205
25	'pci 32765':ab,ti AND [embase]/lim	161
26	'pci-32765':ab,ti AND [embase]/lim	161
27	'pci32765':ab,ti AND [embase]/lim	2
28	imbruvica:ab,ti AND [embase]/lim	28
29	'1-[[3r]-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1h-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one':ab,ti AND [embase]/lim	0
30	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	1260
31	#23 AND #30	154

Tab. 174 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Publikacja	Powód odrzucenia
Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment 2014 ⁶⁹	Brak analizy ekonomicznej.
IQWiQ 2015 ⁷⁰	Brak wyników analizy ekonomicznej. Podany roczny koszt leczenia ibrutinibem.
Sarkozy 2015 ⁷¹	Artykuł przeglądowy, brak wyników analizy ekonomicznej. Dotyczy innego wskazania.
Sanbetta 2014 ⁷²	Brak wyników analizy ekonomicznej, abstrakt konferencyjny
Shanafelt 2015 ⁷³	Tylko oszacowania kosztów. Brak szacowania efektów z drowsotnych leczenia.

Ryc. B Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



7.2 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu dla wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed); do 24.09.2015;
- Cochrane Library; do 24.09.2015.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 175, Tab. 176). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 9).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	użyteczności wyznaczone metodą bezpośrednią lub pośrednią dla stanów zdefiniowanych jak w modelu
<i>Użyteczności dla:</i>	pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową lub małym chłoniakiem z komórek B o charakterystyce zbliżonej do występującej w badaniu RESONATE (z wyłączeniem pacjentów w pierwszej linii leczenia)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 175 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 24.09.2015.

1	EQ 5D [tw]	3793
2	EQ5D [tw]	251
3	EuroQoL [tw]	2731
4	EQ-5D-3L [tw]	153
5	Utility [tw]	133423
6	QALY [tw]	5063

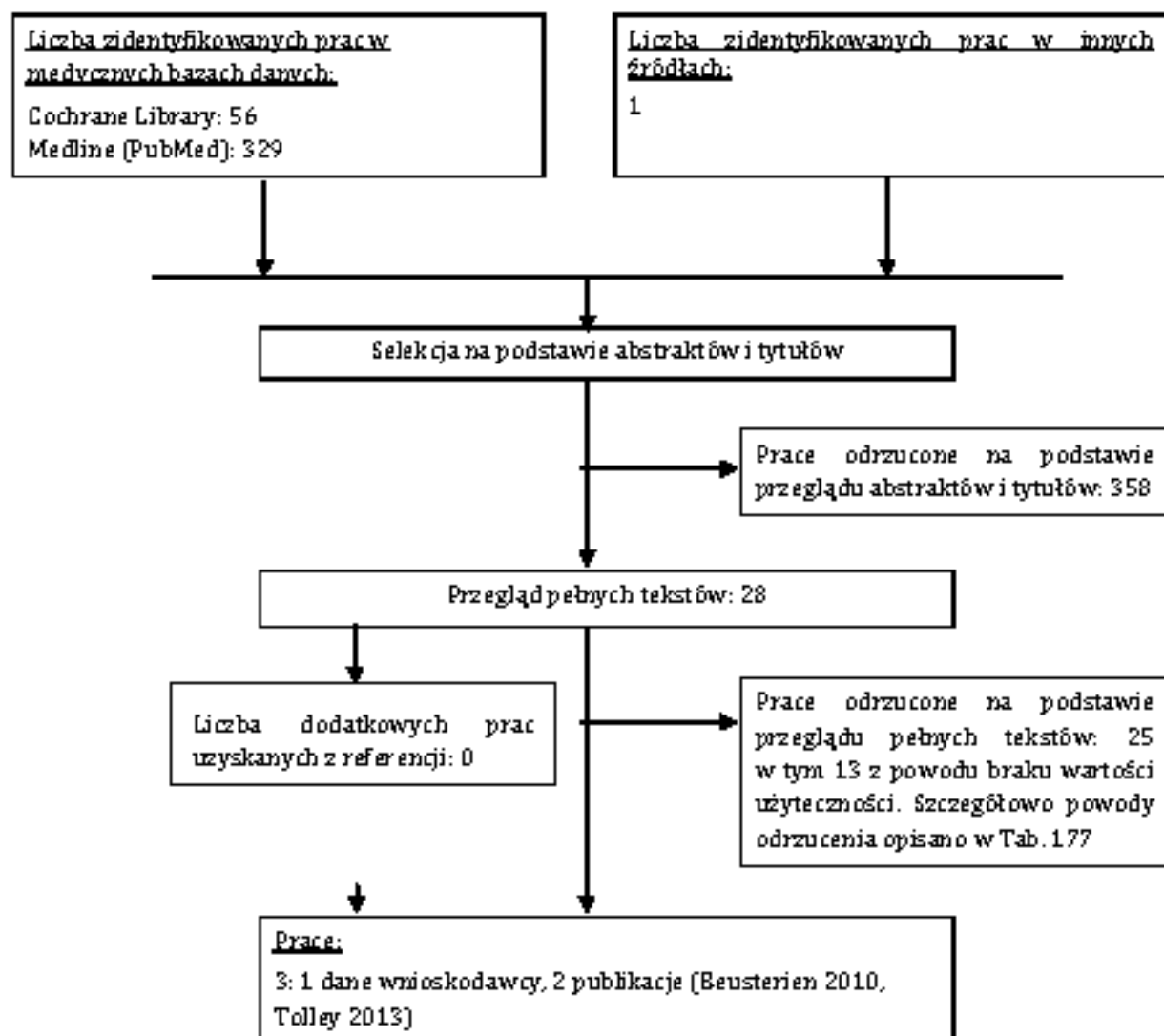
7	Time trade-off [tw]	863
8	standard gamble [tw]	711
9	health status indicator [tw]	36
10	cost-utility [tw]	2953
11	cost-effectiveness [tw]	40028
12	quality of life [tw]	215174
13	*Quality of Life*[Mesh]	128202
14	[(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13)]	376943
15	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell [MeSH]	12525
16	B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia [tw]	1949
17	Chronic B-Cell Leukemia [tw]	60
18	Chronic B-Cell Leukemias [tw]	44
19	Chronic B-Lymphocytic Leukemia [tw]	70
20	Chronic B-Lymphocytic Leukemias [tw]	2
21	Chronic Lymphocytic Leukemia [tw]	12617
22	Chronic Lymphocytic Leukemias [tw]	238
23	Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma [tw]	88
24	Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas [tw]	17
25	Small-Cell Lymphoma [tw]	90
26	Small-Cell Lymphomas [tw]	57
27	Small Lymphocytic Lymphoma [tw]	897
28	Small Lymphocytic Lymphomas [tw]	123
29	Lymphocytic Lymphoma [tw]	1674
30	Lymphocytic Lymphomas [tw]	258
31	CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma [tw]	1
32	CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas [tw]	1
33	Chronic Lymphoblastic Leukemia [tw]	45
34	Chronic Lymphoblastic Leukemias [tw]	1
35	[(#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34)]	18832
36	[(#14 and #35)]	329

Tab. 176 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 24.09.2015.

1	[EQ 5D]:ti,ab,kw	1025
2	[EQ5D]:ti,ab,kw	122
3	[EuroQoL]:ti,ab,kw	841
4	[EQ-5D-3L]:ti,ab,kw	17

5	Utility:ti,ab,kw	6681
6	QALY:ti,ab,kw	871
7	[Time trade-off]:ti,ab,kw	147
8	[standard gamble]:ti,ab,kw	91
9	[health status indicator]:ti,ab,kw	138
10	[cost-utility]:ti,ab,kw	1263
11	[cost-effectiveness]:ti,ab,kw	15524
12	[quality of life]:ti,ab,kw	41715
13	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	15346
14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	57740
15	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	241
16	[B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia]:ti,ab,kw	294
17	[Chronic B-Cell Leukemia]:ti,ab,kw	311
18	[Chronic B-Cell Leukemias]:ti,ab,kw	6
19	[Chronic B-Lymphocytic Leukemia]:ti,ab,kw	0
20	[Chronic B-Lymphocytic Leukemias]:ti,ab,kw	0
21	[Chronic Lymphocytic Leukemia]:ti,ab,kw	594
22	[Chronic Lymphocytic Leukemias]:ti,ab,kw	7
23	[Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma]:ti,ab,kw	8
24	[Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas]:ti,ab,kw	4
25	[Small-Cell Lymphoma]:ti,ab,kw	62
26	[Small-Cell Lymphomas]:ti,ab,kw	13
27	[Small Lymphocytic Lymphoma]:ti,ab,kw	42
28	[Small Lymphocytic Lymphomas]:ti,ab,kw	17
29	[Lymphocytic Lymphoma]:ti,ab,kw	224
30	[Lymphocytic Lymphomas]:ti,ab,kw	38
31	[CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma]:ti,ab,kw	0
32	[CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas]:ti,ab,kw	0
33	[Chronic Lymphoblastic Leukemia]:ti,ab,kw	111
34	[Chronic Lymphoblastic Leukemias]:ti,ab,kw	8
35	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	866
36	#14 and #35	56

Ryc. 9
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 177 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Publikacja	Powód odrzucenia
Adena 2014 ⁷⁴	Użyteczności z badania Beusterien 2010 i badania z inną populacją chorych niż CLL.
Casado 2011 ⁷⁵	Język hiszpański.
Dretzke 2010 ⁷⁶	Brak wartości użyteczności dla stanu PFS na kolejnej linii leczenia. Taka wartość została opisana w publikacji Beusterien 2010, tym samym nie znaleziono przesłanek do rezygnacji z publikacji Beusterien 2010.
Eichhorns 2007 ⁷⁷	Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30, brak wartości użyteczności.
Eise 2008 ⁷⁸	Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30, brak wartości użyteczności.
Eise 2012 ⁷⁹	Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30, brak wartości użyteczności.

Publikacja	Powód odrzucenia
Holzner 2004 ⁶⁰	Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30, brak wartości użyteczności.
Knauf 2010 ⁶¹	Abstrakt konferencyjny.
Kongnakorn 2014	Brak definicja stanów z drzewia. Wartości mapowane. Wartości użyteczności wyznaczone w grupie pacjentów stosujących I linię leczenia.
Kosmas 2015 ⁶²	Brak definicja stanów z drzewia niż występująca w modelu. Wątpliwości co do wyznaczonych wartości użyteczności, tj. użyteczność dla II linii leczenia mniejsza niż użyteczność w stanie po progresji. Prawdopodobnie w opisach stanów z drzewia dla respondentów podkreślono znaczenie działań niepożądanych leków. Tym samym wartości umiarkowanie obniżają wyznaczenie wartości zysku użyteczności wynikającego z PFS na kolejnej linii leczenia.
Levy 2001 ⁶³	Brak wartości użyteczności.
Main 2010 ⁶⁴	Brak wartości użyteczności dla stanu PFS na kolejnej linii leczenia. Taka wartość została opisana w publikacji Beusterien 2010, tym samym nie znaleziono przesłanek do rezygnacji z publikacji Beusterien 2010.
Mandrik 2012 ⁶⁵	Abstrakt konferencyjny.
Mandrik 2015 ⁶⁶	Publikacja wtórna. Użyte czności z publikacji Beusterien 2010.
Molica 2005 ⁶⁷	Brak wartości użyteczności.
Pashos 2013 ⁶⁸	Dane zbierane w momencie włączenia do rejestru. Brak wartości dla poszukiwanych stanów zdrowia
Redaelli 2003 ⁶⁹	Brak wartości użyteczności.
Saret 2015 ⁷⁰	Brak wartości użyteczności.
Scholz 2006 ⁷¹	Abstrakt konferencyjny.
Scott 2007 ⁷²	Brak wartości użyteczności.
Shanafelt 2007 ⁷³	Brak wartości użyteczności.
Shanafelt 2009 ⁷⁴	Brak wartości użyteczności.
Stephens 2005 ⁷⁵	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu.
van den Broek 2015 ⁷⁶	Brak wartości użyteczności.
Woods 2012 ⁷⁷	Mapowane wartości z badania I linii leczenia i użyteczności z badania Beusterien 2010.

7.3 Proponowany program lekowy

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> oporność na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia stan sprawności według WHO 0 – 2 wiek powyżej 18 r.ż. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zalecana dawka ibrutynibu w PBL – 420mg (3 kapsułki) podawane 1 x na dobę.</p> <p>Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przed włączeniem leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> Morfologia krwi obwodowej ze wzorem osławkowym Ocena wydolności wątroby (AST, ALT, bilirubina całkowita) EKG <p>2. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia:</p> <p>Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu:</p> <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi ze wzorem osławkowym <p>Badania przeprowadzane co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej) badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą.

<p>3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none">1. jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K2. niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pough3. niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA4. aktywne ciężkie zakażenie5. ciąża6. nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none">1. progresja choroby w trakcie leczenia2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą3. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

7.4 Metodyka porównania pośredniego

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie NCT01313689¹⁰, które umożliwiło wykonanie porównania pośredniego ibrutynibu z terapią wybraną przez lekarza. Choć wybór lekarza nie jest komparatorem w niniejszej analizie to wyniki dla tej interwencji mogą być wykorzystane do określenia skuteczności terapii, dla których nie odnaleziono dowodów klinicznych. Terapią, dla której nie było możliwe wykonanie porównania bezpośredniego, klasycznego pośredniego lub metodą MAIC jest R-HDMP.

Badanie NCT01313689¹⁰ jest badaniem randomizowanym porównującym ofatumumab z wyborem lekarza. Z uwagi na złożony charakter komparatora w badaniu nie było możliwe zastosowanie zaślepienia. W ramieniu wyboru lekarza schemat terapii dobierano z obecnie stosowanych schematów leczenia pacjentów z nawrotowym CLL. Wybór lekarza ma odzwierciedlać standardową terapię. Najczęściej stosowano terapię z substancją alkilującą w połączeniu z rytuksymabem (28%, rytuksymab+cyklofosfamid+winkrystyna+prednizolon), alemtuzumab w monoterapii lub alemtuzumab ze steroidami (26%), schematy z fludarabiną (14%, FCR, fludarabina+cyklofosfamid, fludarabina+rytuksymab), bendamustynę lub bendamustynę z rytuksymabem (12%).³⁴

Opis metody

Porównanie pośrednie zostało wykonane metodą Buchera.³⁵ Wiarygodność porównania pośredniego zależy od podobieństwa metodyki i populacji porównywanych badań.

Badanie RESONATE porównano z badaniem NCT01313689¹⁰ pod względem zbieżności PICO i projektu badania. Analiza wykazała rozbieżności pomiędzy badaniami, które mają wpływ na rokowanie. W celu zmniejszenia wpływu rozbieżności na wyniki porównania pośredniego wykonano analizę MAIC. W tym celu:

- zastosowano kryteria włączenia z badania NCT01313689¹⁰ do populacji badania RESONATE (wykluczenie pacjentów wyłączonego z badania NCT01313689¹⁰ z puli IPD badania RESONATE);
- wykonano ważenie IPD z badania RESONATE tak by charakterystyka populacja została upodobniona do populacji badania NCT01313689¹⁰.

W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz z wynikiem porównania pośredniego z pominięciem MAIC.

Dane wejściowe

Porównanie pośrednie wykonano dla następujących parametrów:

- OR dla ORR;
- HR dla PFS;
- HR dla OS

W analizie wykorzystano dane z badania RESONATE z obserwacji 9-miesięcznej (Byrd 2014,³ Hillmen 2014³⁶). Dane z tego okresu pozwalają na uniknięcie wpływu efektu

cross-over w grupie ofatumumabu, przez którą jest wykonywane porównanie pośrednie. W analizie 9-miesięcznej efekt cross-over ma jeszcze niewielkie znaczenie ze względu na stosunkowo niską liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie ibrutinibem. Dodatkowo dane z tego okresu zostały już opublikowane w pełnym tekście.

W analizie w miarę możliwości wykorzystano dane dla PFS ocenionego przez badaczy m.in. z uwagi na zgodność z praktyką kliniczną.⁹⁹ Autorzy modelu wartość HR dla PFS i OS z badania NCT01313689¹⁰⁰ zaczerpnęli z abstraktu konferencyjnego.¹⁰⁰ W abstrakcie nie zamieszczono wartości OR dla ORR ocenionej przez badacza z tego względu w analizie wykorzystano OR na podstawie oceny niezależnej komisji. W abstrakcie konferencyjnym nie zamieszczono wartości HR dla OS, z tego względu autorzy modelu wykorzystali dane z rejestru clinicaltrials.gov (0,68).¹⁰

Wyniki porównania populacji i projektu badania

Do badania NCT01313689¹⁰⁰ włączano pacjentów o gorszym rokowaniu w porównaniu z populacją badania RESONATE, tj. pacjentów opornych na fludarabinę z przynajmniej 2 wcześniejszymi terapiami oraz pacjentów z obecnością dużej masy guza („bulky”) ≥ 5 cm. W badaniu RESONATE pacjenci musieli mieć przynajmniej jedną wcześniejszą terapię i tylko u 45% pacjentów występowała oporność na analogi puryn. Jednakże w badaniu RESONATE znalazł się większy odsetek pacjentów z delecją 17p (patrz Tab. 178).




Tab. 178 Porównanie badania RESONATE i NCT01313689¹⁰⁰ w zakresie PICO i projektu badania

Parametr	Byrd 2014 ³		NCT01313689 ¹⁰⁰	
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Wybór lekarza
Populacja				
Mediana wieku (zakres)	67 (30-86)	67 (37-88)	61,5 (46-82)	67 (30-88)
Wiek ≥ 65 . r.ż., n (%)	118 (60,5%)	121 (61,7%)	Brak danych	Brak danych
Delecja 17p, n (%)	63 (32,3%)	64 (32,7%)	15 (18,9%)	9 (20,9%)
Delecja 11q, n (%)	63 (32,3%)	59 (30,1%)	21 (27%)	12 (28%)
Mediana wcześniejszych terapii (zakres)	3 (1-12)	3 (1-13)	4 (2-16)	3 (2-11)
Odsetek z ≥ 3 wcześniejszymi terapiami, n (%)	103 (52,8%)	90 (45,9%)	Brak danych	Brak danych
Pacjenci z obecnością dużej masy guza „bulky” ≥ 5 cm, n (%)	124 (63,6%)	101 (51,5%)	Brak danych, z uwagi na kryteria włączenia założono 100%	Brak danych, z uwagi na kryteria włączenia założono 100%
Oporność, n (%)	87 (45%)	88 (45%)	Brak danych, z uwagi na kryteria	Brak danych, z uwagi na kryteria

Parametr	Byrd 2014 ³		NCT01313689 ¹⁰	
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Wybór lekarza
			włączenia założono 100%	włączenia założono 100%
Rai 0-II, n (%)	86 (44,1%)	83 (42,3%)	33 (42%)	18 (42%)
Rai III-IV, n (%)	109 (55,9%)	113 (57,7%)	43 (54%)	24 (56%)
Interwencja i komparator				
Dawkowanie	420 mg/dzień	300 mg 1 tydzień, 2000 mg tygodniowo przez 7 tygodni, następnie co 4 tygodnie do 16 tygodnia	300 mg 1 tydzień; 2000 mg tydzień 2,3,4,5,6,7,8, 12,16,20,24	Różne schematy chemioterapii.
Wyniki				
ORR	85,1%	23,5%	38%	16%
Mediana PFS	Nie osiągnięta	8,1 miesiąca	7,0 miesięcy	4,5 miesiąca
Mediana OS	Nie osiągnięta (90% w 12 miesiącu)	Nie osiągnięta (81% w 12 miesiącu)	11,5 miesiąca	6,5 miesiąca
Projekt badania				
Liczba próbki badanej	195	196	79	43
Projekt badania	RCT, II faza		RCT, III faza	
Kryteria włączenia do badania	<ul style="list-style-type: none"> • CLL wymagające leczenia; • co najmniej jedna wcześniejsza terapia; • brak możliwości leczenia analogami puryn z powodu: krótkiego okresu (mniej niż 3 lata) bez progresji choroby po immunochemioterapii (co najmniej 2 cykle) lub chorób współistniejących, skończono 70 rż. lub delecji chromosomu 17p13.1; • stan sprawności w skali ECOG <2; • bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 750/\mu\text{l}$; • liczba płytek krwi $\geq 30000/\mu\text{l}$; • brak zaburzeń nerek i wątroby 		<ul style="list-style-type: none"> • CLL wymagające leczenia; • co najmniej dwie wcześniejsze terapie; • obecność dużej masy guza „bulky” ≥ 5 cm; • stan sprawności w skali ECOG 0-2 	
Kryteria wyłączenia z badania	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność stosowania warfaryny lub silnych inhibitorów CYP 3A4/5 		<ul style="list-style-type: none"> • w wywiadzie przeszczep allogenny; • transformacja Richtera; • białaczka prolimfocytowa; • autoimmunologiczna anemia hemolityczna; • aktywna infekcja 	

Tab. 179 zawiera wartości OR i HR wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Tab. 179 Wartości OR i HR z badania RESONATE i NCT01313689¹⁰ wykorzystane w porównaniu pośrednim.







Wynik	Ibrutinib versus ofatumumab			Ofatumumab versus wybór lekarza		
	ORR	PFS	OS	ORR	PFS	OS
	OR [95% CI ()]	HR [95% CI ()]	HR [95% CI ()]	OR [95% CI]	HR [95% CI]	HR [95% CI]
Źródło	Byrd 2014 ³	Hillmen 2014 ^{9††}	Byrd 2014 ³	NCT01313689 ¹⁰ a	NCT01313689 ¹⁰ a	NCT01313689 ¹⁰ a
Oceniający	Badacz	Badacz	-	Niezależna komisja	Badacz	-
Wartość parametru z badania	18,66 (11,158 - 31,224)	0,13 (0,085 - 0,209)	0,39 (0,22 - 0,70) (p=0,001)	3,15 (1,24-7,97)	0,56 (0,382 - 0,821) p=0,003	0,68 (0,41 - 1,15) p=0,1295
Wartość parametru po skorygowaniu metodą MAIC				-	-	-

†wykorzystano PFS ocenione przez badaczy

Wyniki porównania pośredniego

Wyniki zestawiono w Tab. 180.

Tab. 180 Wyniki porównania pośredniego ibrutinibu z wyborem lekarza.

	OR [95% CI] (p-value) dla ORR	HR [95% CI] (p-value) dla PFS	HR [95% CI] (p-value) dla OS
ITC z korektą MAIC			
ITC bez korekty (do analizy wrażliwości)			

Dyskusja i ograniczenia wykonanego porównania pośredniego

Porównanie pośrednie wykonano z uwagi na brak danych umożliwiających porównanie ibrutinibu z R-HDMP. Odnalezione dane dla R-HDMP nie pozwalały na porównanie bezpośrednie a także pośrednie (w tym metodą MAIC). Uznano, że skuteczność wybieranej terapii przez lekarza (z terapii stosowanych obecnie w leczeniu CLL) będzie najbardziej wiarygodnym założeniem, które pozwoli na porównanie ibrutinibu z R-HDMP.

ORR w badaniu NCT01313689^{10a} został oceniony przez niezależną komisję, podczas gdy w badaniu RESONATE przez badacza. Stanowi to ograniczenie wykonanej analizy, gdyż

w niniejszej analizie ekonomicznej są preferowane wyniki pochodzące z oceny badacza. Takie podejście wynika ze zgodności takiego postępowania z praktyką kliniczną. Nie są znane kryteria oceny przez niezależną komisję w badaniu NCT01313689.¹⁰⁰ Ponadto istnieją różnice w projektach porównywanych badań, które mogą zaburzać wiarygodność wyników porównania pośredniego. W badaniu NCT01313689¹⁰⁰ w 24 tygodniu 47% pacjentów na ofatumumabie było powtórnie randomizowanych do otrzymywania kolejnych 24 tygodni leczenia (co wiązało się z lepszymi wynikami). Może to prowadzić to przeszacowania skuteczności ofatumumabu vs wybór lekarza.

7.5 Metodyka dopasowania parametrycznego krzywych

Poniżej opisano sposób analizy danych dla OS i PFS z publikacji (np. danych z badania Furman 2014³³).

Pierwszym krokiem było sczytanie wartości z wykresu Kaplana-Meiera dla PFS i OS. Wartości te wykorzystano do wygenerowania danych dla pseudopojedynczych pacjentów zgodnie z metodą Hoylea i Henleya.¹⁰¹ Metoda ta wymaga podania liczby pacjentów rozpoczynających badanie oraz liczby cenzurowanych pacjentów. Trafność metody zwiększa się, gdy w publikacji zawarte są informacje dotyczące precyzji oszacowania krzywej, tj. błąd standardowy, przedziały ufności, liczby pacjentów w kolejnych punktach czasowych analizy. Posiadanie kompletnych danych wymienionych wyżej pozwoliłoby na odtworzenie tablicy danych dla pojedynczych pacjentów prawie identycznej z rzeczywistą. Jednakże w większości publikacji nie są zamieszczone tak szczegółowe dane. Dane o pacjentach narażonych na ryzyko w kolejnych okresach obserwacyjnych są wystarczające do odtworzenia zestawu danych dla pseudopojedynczych pacjentów o rozsądnej wiarygodności. Dane o liczbie cenzurowanych pacjentów pozwalają na osiągnięcie mniejszej wiarygodności.

W przypadku braku raportowania odsetka pacjentów narażonych na ryzyko, wykorzystano wejściową liczbę pacjentów do określenia przewidywanych zdarzeń i cenzurowań. Krzywe przeżycia zostały wykreślone poprzez wykonanie parametrycznej analizy przeżycia dla danych pseudopojedynczych pacjentów. Krzywe te zostały porównane z krzywymi raportowanymi w publikacji w celu zweryfikowania replikacji danych.

Proces dopasowania krzywych do danych został przeprowadzony zgodnie z opisem w publikacji Ishak.³²

1. Wykonano eksploracyjną analizę w postaci wykresów w celu wyboru właściwego rozkładu (spośród wykładniczego, Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego, Gompertza, gamma).
2. Wybrano rozkład na podstawie kryteriów statystycznych AIC i BIC, wizualnej oceny przebiegu krzywej, oceny klinicznego prawdopodobieństwa takiego rozkładu.

7.6 Metodyka MAIC

Dopasowywanie charakterystyki pacjentów badania RESONATE do populacji z badania Fischer 2011 (BR) przedstawia Tab. 181.

Tab. 1B1 Proces dopasowywania charakterystyki pacjentów z badania ibrutynibu do populacji badania Fischer 2011 (BR).

	BR	Ibrutynib		Ibrutynib: scenariusz													
		Bez korekty	Po wykluczeniu ^a	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Liczba badań	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Efektywna liczba próby badanej			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dopasowanych parametrów			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Delecja 17p	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wcześniej 1 terapia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wcześniej 2 terapie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wcześniej 3 terapie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wcześniej 4 terapie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopasność na analogi puryn	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średni wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek < 64	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek 65-79	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek > 70	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Binet A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Binet B	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Binet C	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Niezoutawany IGVH	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SB Mh35	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu CLL. Analiza ekonomiczna

	BR	Ibrutinib		Ibrutinib: scenariusz													
		Bez korekty	Po wykluczeniu*	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Delecja 11q	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
Klirens kreatyniny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■							
Klirens kreatyniny 70	■	■	■	■	■	■	■	■									
Płytki	■	■	■	■	■	■	■										
% mężczyzn	■	■	■	■	■	■											
Hemoglobina	■	■	■	■	■												
ALL	■	■	■	■	■												

* po wykluczeniu z populacji badania RESONATE pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania Fischer 2011

Tab. 1B2 Proces dopasowywania charakterystyki pacjentów z badania ibrutynibu do populacji badania Pileckyte 2011 (R-HDMP).

	R-HDMP	Ibrutynib		Ibrutynib: scenariusz									
		Bez korekty	Po wykluczeniu*	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
Liczba badań	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Efektywna liczba próby badanej				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dopasowanych parametrów				■	■	■	■	■	■				
Delecja 17p		■	■	■									
Mediana wcześniejszych terapii	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odporność na analogi puryn	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Średni wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Wiek < 54	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Wiek 55-64	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Wiek > 65	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Rai 2	■	■	■	■	■	■	■	■					
Rai 3	■	■	■	■	■	■	■	■					
Rai 4	■	■	■	■	■	■	■	■					
Niezmutowany IGVH	■	■	■	■	■	■	■						
„bulky”	■	■	■	■	■	■							
Delecja 11q	■	■	■	■	■								
% mężczyzn	■	■	■	■									

* po wykluczeniu z populacji badania RESONATE pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania Badoux 2011

Tab. 1B3 Wyniki MAIC dla wszystkich analizowanych scenariuszy porównania ibrutynibu z BR.

Scenariusz	Liczba dopasowanych parametrów	Efektywna liczebność próby badanej	OR (95% CI)		HR (95% CI)	
			ORR	CR	PFS	OS
Powykluczeniu*						
Scenariusz A	■	■				
Scenariusz B	■	■				
Scenariusz C	■	■				
Scenariusz D	■	■				
Scenariusz E	■	■				
Scenariusz F	■	■				
Scenariusz G	■	■				
Scenariusz H	■	■				
Scenariusz I	■	■				
Scenariusz J	■	■				
Scenariusz K	■	■				

Scenariusz	Liczba dopasowanych parametrów	Efektywna liczebność próby badanej	OR (95% CI)		HR (95% CI)	
			ORR	CR	PFS	OS
Scenariusz L	█	█	█	█	█	█
Scenariusz M	█	█	█	█	█	█
Scenariusz N	█	█	█	█	█	█
Scenariusz O	█	█	█	█	█	█

* po wykluczeniu z populacji badania RESONATE pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania Fischer 2011

Tab. 1B4 Wyniki MAIC dla wszystkich analizowanych scenariuszy porównania ibrutynibu z R-HDMP.

Scenariusz	Liczba dopasowanych parametrów	Efektywna liczebność próby badanej	OR (95% CI)		HR (95% CI)	
			ORR	CR	PFS	OS
Po wykluczeniu*			██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz A	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz B	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz C	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz D	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz E	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz F	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz G	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz H	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Scenariusz I	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

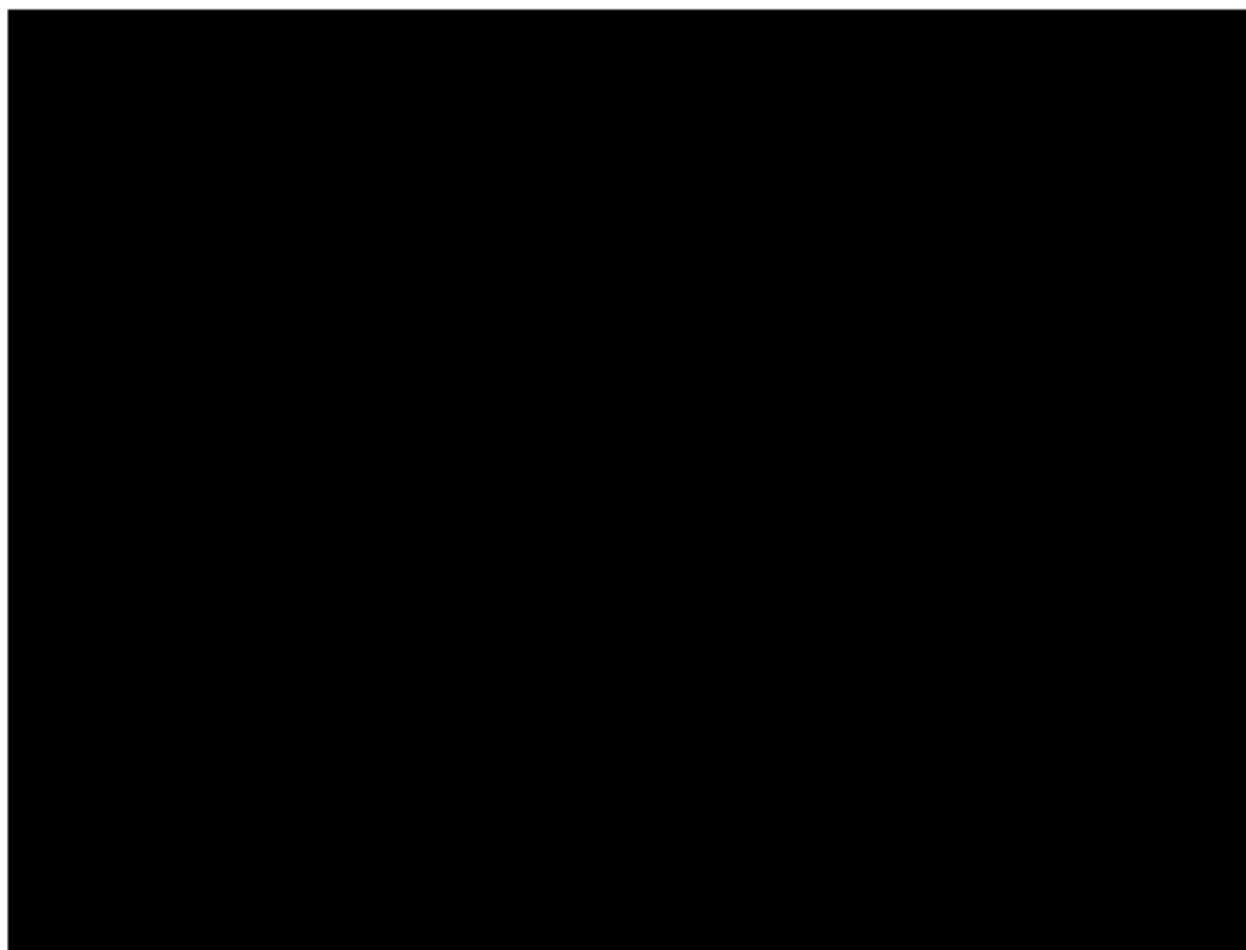
* po wykluczeniu z populacji badania RESONATE pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania Pilekcyte 2011.

7.7 Korekta efektu *cross over*

Cel i główne założenia

Protokół badania RESONATE umożliwił rozpoczęcie leczenia ibrutynibem po wystąpieniu progresji na terapii ofatumumabem. Na Ryc. 10 przedstawiono liczbę pacjentów, która skorzystała z tej możliwości.

Ryc. 10 Występowanie *cross-over* w badaniu RESONATE stan na 20 czerwca 2014.³⁴



Efekt *cross-over* nie wpływa na oszacowanie PFS ofatumumabu, gdyż zmiana leczenia występuje po progresji, jednak zaburza oszacowanie dla OS. Jeżeli oceniana interwencja wpływa pozytywnie na OS to występowanie *cross-over* w grupie komparatora spowoduje, że obserwowana różnica pomiędzy interwencją a komparatorem będzie mniejsza niż rzeczywista.

Wykonanie analizy z pominięciem pacjentów, którzy zmienili terapię lub cenzurowanie pacjentów w momencie zmiany terapii powoduje znaczną utratę danych. Z tego względu do korekty efektu *cross-over* wykorzystano metody statystyczne dedykowane temu problemowi.

Wybór metody

Obecnie jest dostępnych kilka metod do korekty efektu *cross-over*:

- IPCW (ang. inverse probability of censoring weights);
- RPSFT (ang. rank-preserving structural failure time);
- oraz dwustopniowe modele.

Każda z metod wymaga założeń, które ograniczają możliwość zastosowania metody.

Metoda IPCW bazuje na cenzurowaniu pacjentów w momencie *cross-over*. Pacjenci, którzy nie skorzystali z możliwości *cross-over*, ale są traktowani jak pacjenci o takim samym rokowaniu jak pozostali, mają zwiększoną wagę. Pozwala to zbilansować utratę pacjentów z powodu cenzurowania. Metoda zakłada brak czynników zakłócających,¹⁰² co jest rzadko spotykane w przypadku RCT.

Metoda RPSFT wykorzystuje kontrfaktyczną strukturę do oszacowania efektu leczenia. Kontrfaktyczny czas przeżycia odnosi się do pacjentów, którzy byliby obserwowani, gdyby nie doświadczyli *cross-over*. Głównym założeniem metody jest stałość korzyści z leczenia ibrutynibem, tj. korzyść z leczenia ibrutynibem po *cross-over* jest taka sama jak korzyść obserwowana u pacjentów zrandomizowanych do grupy ibrutynibu. Metoda zakłada, że randomizacja przebiega prawidłowo i nie ma różnic w rokowaniu pacjentów pomiędzy grupami. Skuteczność jest szacowana poprzez zestawienie obserwowanego i kontrfaktycznego przeżycia pomiędzy porównywanymi grupami, zakładając prawidłowość procesu randomizacji. Metoda daje też możliwość, jeśli jest taka potrzeba, uwzględnienia współzmiennych, które mają wpływ na wyniki w badaniu. Metoda RPSFT została zaprojektowana na potrzeby analizy danych z RCT. W szczególności metoda sprawdza się w sytuacji dużego odsetka pacjentów korzystających z *cross-over*, który może być powiązany z czynnikiem prognostycznym.¹⁰²

Obie opisane wyżej metody były stosowane w raportach HTA.^{103,104,105}

Metody dwustopniowe w pierwszym kroku szacowały wyniki zdrowotne leczenia u pacjentów, którzy skorzystali z *cross-over*. Oszacowaną skuteczność wykorzystano do uzyskania kontrfaktycznego zestawu bez wpływu *cross-over*. Następnie szacowano wyniki zdrowotne pacjentów z grupy eksperymentalnej. W zastosowaniu metody dwustopniowej dla RCT z możliwością *cross-over* po progresji można rozważyć progresję jako moment drugiego wejścia do badania. Wykorzystując moment drugiego wejścia model AFT (ang. *accelerated failure time*) ze współzmienną mierzoną w momencie progresji może być dopasowany do danych z grupy po progresji. Model ten pozwala na oszacowanie efektu *cross-over* po progresji poprzez zestawienie wyników dla pacjentów, którzy skorzystali z *cross-over* z wynikami dla pacjentów niekorzystających z *cross-over*. Metoda jest uzależniona od możliwości zidentyfikowania momentu drugiego wejścia do badania oraz wymaga założenia o braku niezmiernych czynników zakłócających w momencie drugiego wejścia do badania. Nie jest konieczne posiadanie danych o czynnikach zakłócających w innych punktach czasowych oraz założenie o wspólnym efekcie leczenia.¹⁰²

Zastosowanie modeli dwustopniowych jest zależne od posiadania danych dla pacjentów, którzy nie skorzystali z *cross-over*. W badaniu RESONATE większość pacjentów z grupy ofatumumabu po progresji skorzystała z rozpoczęcia terapii ibrutynibem, co ogranicza zestaw danych dla tej grupy. Z tego względu metoda IPCW oraz modele dwustopniowe nie są odpowiednie do analizy danych z badania RESONATE. Do korekty efektu *cross-over* w badaniu RESONATE wybrano metodę RPSFT. W analizie wrażliwości uwzględniono wyniki korekty dla metody IPCW. Wybrano tę metodę do analizy wrażliwości, gdyż jest częściej stosowana w porównaniu z dwustopniowymi modelami.

Metoda RPSFT

Strukturalne modele opisują zależność pomiędzy wynikami zdrowotnymi a stosowanym leczeniem. Modele bazują na koncepcji kontrfaktycznego czasu T_2 , czyli czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii, gdyby pacjent był leczony zgodnie z określoną ścieżką leczenia (np. pacjent zawsze leczony lub pacjent leczony tylko ofatumumabem). Używa się określenia kontrfaktyczny, gdyż istnieje możliwość, że pacjent nie był w rzeczywistości leczony zgodnie z określoną ścieżką. Jeśli pacjent otrzymywał w rzeczywistości określoną ścieżkę leczenia to T_2 jest zgodne z obserwowanym czasem przeżycia. W innym wypadku T_2 nie jest obserwowane.

Modele RPSFT bazują na randomizacji do określenia zależności przyczynowo-skutkowych. Takie podejście wynika ze struktury modelu, który opisuje zależność przyczynowo-skutkową stosowanej terapii z czasem przeżycia. Zazwyczaj jest to *ang. accelerated failure time model*, który zakłada stały stosunek czasu leczenia ibrutynibem do czasu leczenia ofatumumabem. Poniższy wzór ilustruje model, w którym czas wystąpienia zdarzenia na leczeniu ofatumumabem (T_3) jest wynikiem mnożenia czasu zdarzenia na leczeniu ibrutynibem (T_2) oraz $\exp(\psi)$. Drugi czynnik mnożenia reprezentuje wielkość efektu.

$$T_3 = T_2 * \exp(\psi)$$

Własność *mark-preserving* modelu wynika z założenia o utrzymaniu stałej kolejności zdarzeń w każdym z dwóch scenariuszy leczenia - tylko wielkość efektu jest zwiększana lub zmniejszana.¹⁰⁶ Głównym założeniem modelu RPSFT, co zostało już wcześniej wspomniane, jest założenie o takiej samej korzyści z leczenia ibrutynibem niezależnie, czy następuje po *cross-over* czy bezpośrednio po zrandomizowaniu do grupy ibrutynibu.

W przypadku występowania *cross-over* obserwowana wartość T_2 odzwierciedla korzyść z leczenia ofatumumabem i ibrutynibem. Tym samym może być opisana jako suma czasu przeżycia przed i po *cross-over*.

$$T_2 = T_{pre} + T_{post}$$

Kontrfaktyczny czas przeżycia pacjentów, którzy nie skorzystaliby z *cross-over* można oszacować wzorem:

$$T_2^* = T_{pre} + T_{post} * \exp(\psi)$$

Podobnie, jeśli pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymaliby tylko leczenie ofatumumabem, to kontrfaktyczny czas przeżycia można oszacować wzorem:

$$T_{\text{I}}^{\circ} = T_{\text{I}} * \exp(\psi)$$

Biorąc pod uwagę, że grupy były zrandomizowane należy zakładać, że T_{S}° i T_{I}° opisane są tym samym rozkładem. Wykorzystuje się to by iteracyjnie wyszukać wartości ψ , które prowadzą do uzyskania pasujących rozkładów dla T_{S}° i T_{I}° .

W celu walidacji założenia o stałości korzyści z leczenia ibrutynibem wykonano analizę *post hoc*. Wyniki walidacji wskazały, że założenie jest wiarygodne, gdyż przeżycie pacjentów po *cross-over* było podobne do przeżycia pacjentów stosujących od początku ibrutynib.

Drugim założeniem metody RPSFT jest prawidłowe zrandomizowanie pacjentów w badaniu. W celu zapewnienia braku wpływu złego zbilansowania grup pacjentów na wyniki korekty w analizie uwzględniono znane czynniki prognostyczne jako współzmiennie. W analizie uwzględniono następujące współzmiennie: oporność choroby, delecja 17p, liczba wcześniejszych terapii, stan sprawności ECOG, wiek, płeć, grupa etniczna, region, Rai, postać CLL z masywną limfadenopatią („*bulky disease*”) ≥ 5 cm, delecja 11q, beta-2-mikroglobulina.

Metoda IPCW

Metoda IPCW składa się z dwóch kroków. W pierwszym generuje się wagi, które pozwalają na określenie prawdopodobieństwa pozostania na terapii dla pacjenta o określonej charakterystyce bazowej. W drugim kroku OS jest modelowany przy użyciu modelu Coxa opartego na danych zmieniających się w czasie (ang. *time-dependant*) i uwzględniającego bazową charakterystykę pacjentów oraz wygenerowane wagi. Trafność metody jest uzależniona od spełnienia założenia o braku czynników zakłócających.

W modelowaniu uwzględniono następujące współzmiennie:

- dla charakterystyki bazowej: oporność, delecja 17p, liczba wcześniejszych terapii, ECOG, wiek, płeć, grupa etniczna, religia, Rai, postać CLL z masywną limfadenopatią („*bulky disease*”) ≥ 5 cm, delecja 11q, beta-2-mikroglobulina;
- zależne od czasu: ECOG, wyniki kwestionariusza FACT, klirens kreatyniny, liczba neutrofilii, hemoglobina, liczba płytek krwi.

Wyniki

Wyniki korekty metodą RPSFT (scenariusz podstawowy) oraz IPCW (tylko do analizy wrażliwości) w zestawieniu z wynikiem bez korekty zamieszczono w Tab. 185. Różnica HR między obserwowanym bez korekty a po korekcie wskazuje, że efekt *cross-over* miał istotne znaczenie na przeżycie.

Wyniki z wykorzystaniem metody IPCW są bardzo zbliżone do uzyskanych metodą RPSFT.

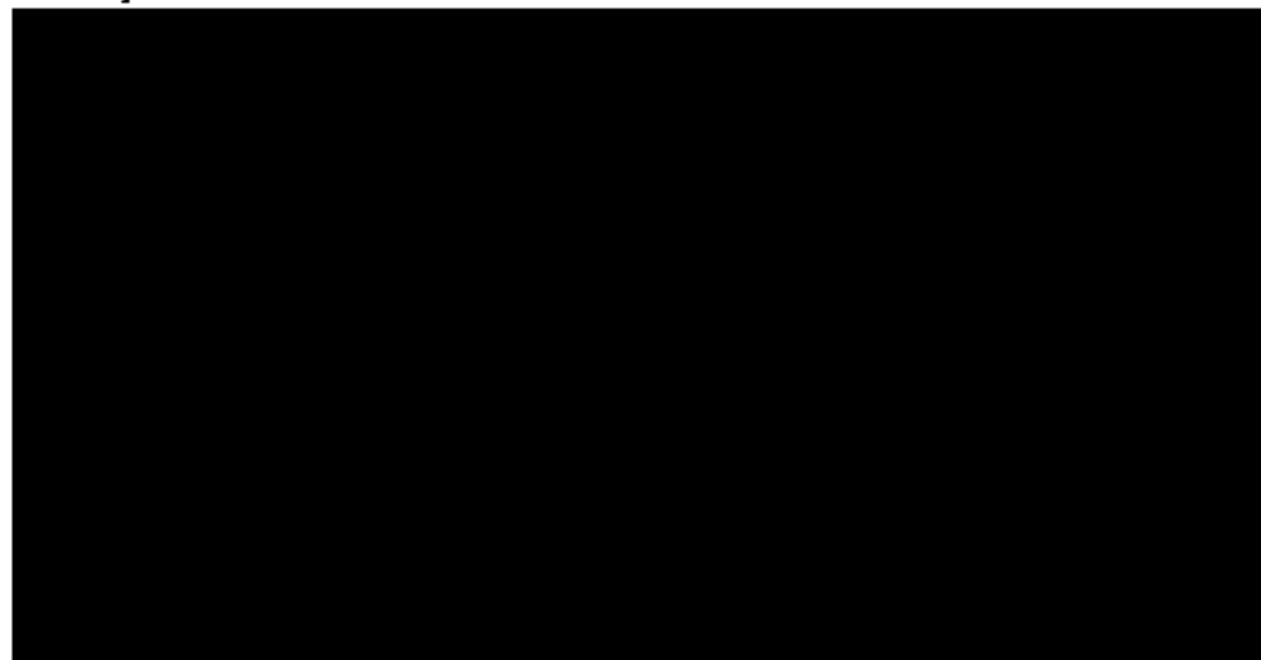
Tab. 185 Wyniki korekty skuteczności ibrutynibu dla przeżycia całkowitego o efekt *cross-over* metodą RPSFT i IPCW w zestawieniu z wynikami bez korekty.

	HR	95% CI	p-value
Wynik dla populacji ITT bez cenzurowania (bez korekty o efekt <i>cross-over</i>) dla danych z 9 miesięcy obserwacji	0,39	0,22-0,70	0,0015
Wynik dla populacji ITT bez cenzurowania (bez korekty o efekt <i>cross-over</i>) dla danych z 16 miesięcy obserwacji	■	■	■
Pokorekcie metodą RPSFT	■	■	■
Pokorekcie metodą IPCW (analiza wrażliwości)	■	■	■

Implementacja korekty w modelu

Wpływ korekty na przeżycie całkowite przedstawiono na Ryc. 11.

Ryc. 11 Przeżycie całkowite ofatumumabu z korektą i bez korekty o efekt *cross-over* metodą RPSFT.



Dyskusja

Efekt *cross-over* sprawia, że wpływ ofatumumabu na przeżycie całkowite względem ibrutynibu jest przeszacowany w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT).

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę z korektą o efekt cross-over metodą RPSFT. Wybrano najwiarygodniejszą metodę biorąc pod uwagę dostępne dane (prawie wszyscy pacjenci, którzy mieli progresję i nie umarli skorzystali z cross-over). Wykonano walidację wykonanych oszacowań. Oszacowane przeżycie całkowite dla pacjentów po cross-over było podobne do przeżycia całkowitego pacjentów z grupy ibrutynibu. Co uzasadnia racjonalność wykonanego założenia o stałej korzyści z leczenia ibrutynibem na potrzeby korekty o efekt cross-over. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz zakładający korektę zgodnie z metodą IPCW.

7.8 Dane z krzywych Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacja tych danych

7.8.1 Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Dane z krzywej Kaplana-Meiera dotyczące czasu do wystąpienia odpowiedzi znajdują się w modelu w następującej lokalizacji:

- dane dla ibrutynibu: arkusz „Raw clinical inputs” kolumna E, wiersz 16:35;
- dane dla ofatumumabu: arkusz „Raw clinical inputs” kolumna F, wiersz 16:35

7.8.2 Przeżycie wolne od progresji

Dane z krzywej Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji znajdują się w modelu w następującej lokalizacji:

- dane dla ibrutynibu (wszyscy pacjenci): arkusz „PFS” kolumna F, wiersz 18:36;
- dane dla ofatumumabu (wszyscy pacjenci): arkusz „PFS” kolumna AE, wiersz 18:36;
- dane dla ibrutynibu (pacjenci bez odpowiedzi na leczenie): arkusz „PFS” kolumna AZ, wiersz 18:36;
- dane dla ofatumumabu (pacjenci bez odpowiedzi na leczenie): arkusz „PFS” kolumna BE, wiersz 18:36

Tab. 186 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.

	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3		AIC	BIC
	Stała regresji (ang. intercept)	SE	Współczynnik regresji (ang. scale)	SE	Kształt krzywej (ang. shape)	SE		
Weibulla	■	■	■	■	■	■	267,64	274,19
Lognormalny	■	■	■	■			269,31	275,86
Loglogistyczny	■	■	■	■			267,85	274,39
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	268,43	271,71

Tab. 1B7 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.

Rozkład	Zmienna	Stała regresji	Współczynnik regresji
Weibulla	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		
Log-normalny	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		
Log-logistyczny	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		

Tab. 1B8 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ibrutynibu badania RESONATE.

	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3		AIC	BIC
	Stała regresji (ang. intercept)	SE	Współczynnik regresji (ang. scale)	SE	Kształt krzywej (ang. shape)	SE		
Weibulla							89,56	92,67
Lognormalny							88,88	92
Loglogistyczny							89,13	92,24
Wykładniczy							87,57	89,12

Tab. 1B9 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ibrutynibu badania RESONATE.

Rozkład	Zmienna	Stała regresji	Współczynnik regresji
Weibulla	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		
Log-normalny	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		
Log-logistyczny	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		

Tab. 190 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ofatumumabu badania RESONATE.

	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3		AIC	BIC
	Stała regresji (ang. intercept)	SE	Współczynnik regresji (ang. scale)	SE	Kształt krzywej (ang. shape)	SE		
Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	411,93	418,49
Lognormalny	██████	██████	██████	██████			447,36	453,92
Loglogistyczny	██████	██████	██████	██████			434,04	440,6
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	469,98	473,25

Tab. 191 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.

Rozkład	Zmienna	Stała regresji	Współczynnik regresji
Weibulla	Stała regresji	██████	██████
	Współczynnik regresji	██████	██████
Log-normalny	Stała regresji	██████	██████
	Współczynnik regresji	██████	██████
Log-logistyczny	Stała regresji	██████	██████
	Współczynnik regresji	██████	██████

Tab. 192 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ofatumumabu badania RESONATE.

	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3		AIC	BIC
	Stała regresji (ang. intercept)	SE	Współczynnik regresji (ang. scale)	SE	Kształt krzywej (ang. shape)	SE		
Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	326,61	332,65
Lognormalny	██████	██████	██████	██████			352,76	358,8
Loglogistyczny	██████	██████	██████	██████			345,87	351,91
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	366,07	369,1

Tab. 193 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ofatumumabu badania RESONATE.

Rozkład	Zmienna	Stała regresji	Współczynnik regresji
Weibulla	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		
Log-normalny	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		
Log-logistyczny	Stała regresji		
	Współczynnik regresji		

7.8.3 Dane dla przeżycia całkowitego

Dane z krzywej Kaplana-Meiera dotyczące czasu do wystąpienia odpowiedzi znajdują się w modelu w następującej lokalizacji:

- dane dla ibrutynibu: arkusz „OS” kolumna F, wiersz 17:40;
- dane dla ofatumumabu: arkusz „OS” kolumna AE, wiersz 17:40.

Tab. 194 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do OS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.

	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3		AIC	BIC
	Stała regresji [ang. intercept]	SE	Współczynnik regresji [ang. scale]	SE	Kształt krzywej [ang. shape]	SE		
Weibulla							214,63	221,18
Lognormalny							214,21	220,76
Loglogistyczny							214,46	221,01
Wykładniczy							212,66	215,93

Tab. 195 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do OS dla ramienia ofatumumabu badania RESONATE.

	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3		AIC	BIC
	Stała regresji [ang. intercept]	SE	Współczynnik regresji [ang. scale]	SE	Kształt krzywej [ang. shape]	SE		
Weibulla							262,47	269,03
Lognormalny							257,63	264,18
Loglogistyczny							261,23	267,78
Wykładniczy							260,47	263,75

Tab. 196 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do QS dla danych z badania RESONATE dla analizy z leczeniem jako współzmienną.

	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3		Parametr 4		AIC	BIC
	Stała regresji (ang. intercept)	SE	Współczynnik regresji (ang. slope)	SE	Kształt krzywej (ang. shape)	SE	Zmienna współzależna: leczenie	SE		
Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	475,13	487,04
Lognormalny	██████	██████	██████	██████			██████		470,16	482,07
Loglogistyczny	██████	██████	██████	██████			██████		473,69	485,6
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	473,13	481,07

Tab. 197 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do OS dla danych z badania RESONATE dla analizy z leczeniem jako współzmienną.

Rozkład	Zmienna	Stała regresji	Współczynnik regresji	TRTPNO*
Weibulla	Stała regresji	██████	██████	██████
	Współczynnik regresji	██████	██████	██████
	TRTPNO*	██████	██████	██████
Log-normalny	Stała regresji	██████	██████	██████
	Współczynnik regresji	██████	██████	██████
	TRTPNO*	██████	██████	██████
Log-logistyczny	Stała regresji	██████	██████	██████
	Współczynnik regresji	██████	██████	██████
	TRTPNO*	██████	██████	██████
Wykładniczy	Stała regresji	██████	██████	██████
	Współczynnik regresji	██████	██████	██████
	TRTPNO*	██████	██████	██████

* współzmienna będąca leczeniem

7.8.4 Zaprzestanie leczenia

Dane z krzywej Kaplana-Meiera dotyczące czasu do zaprzestania leczenia ibrutynibem znajdują się w modelu w następującej lokalizacji: arkusz „Raw clinical inputs” kolumna AT, wiersz 16:39.

7.9 Wyniki ankiety wśród ekspertów

Tab. 198 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych.⁴⁶

Pytanie	Parametr	Doprecyzowanie				Do modelu †
Proszę o określenie średniej liczby procedur w roku (lub braku ich występowania) we wskazanej populacji chorych. Proszę o dopisanie do datkowych procedur, jeśli udzielane są w tej grupie chorych a nie zostały wymienione w tabeli poniżej.	Pełna odpowiedź	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		Przetoczenie płytek krwi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		Czynniki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Leczenie przetożeniami immunoglobulin (liczba podań)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Częściowa odpowiedź	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		Przetoczenie płytek krwi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Czynniki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Pytanie	Parametr	Doprecyzowanie				Do modelu †	
	Stabilna choroba	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)					
		Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)					
		Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)					
		Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych					
		Przetoczenie płytek krwi					
		Czymiki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków					
		Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)					
	Po progresji po komparatorze lub ibrutinibie: bez leczenia aktywnego (tylko leczenie objawowe)	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)					
		Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)					
		Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych					
		Przetoczenie płytek krwi					
		Czymiki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków					
		Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)					

Pytanie	Parametr	Doprecyzowanie				Do modelu †
	Po progresji na komparatorze lub ibrutinibie: Bez progresji na kolejnym aktywnym leczeniu	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)				
		Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)				
		Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych				
		Przetoczenie płytek krwi				
		Czymiki G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków				
		Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)				
Pr oszę o określenie zużycia dodatkowych zasobówu pacjentów hospitalizowanych z powodu działań niepożądanych 3 i 4 stopnia. Pr oszę o uzupełnienie o inne leki i procedury, które nie zostały ujęte w poniższej tabeli.	Anemia	Odsetek pacjentów wymagających przetoczenia krwi				
		Liczba przetaczanych jednostek krwi				
		Erytropoetyna: odsetek pacjentów, którzy stosują ten lek				
		Erytropoetyna: długość terapii				
	Biegunka					
	Gorączka	Czymnik G-CSF: odsetek pacjentów				

Pytanie	Parametr	Doprecyzowanie				Do modelu †
	neutropeniczna	Dawkowanie G-CSF				
	Leukopenia	Czynnik G-CSF: odsetek pacjentów				
		Dawkowanie G-CSF				
		Grupa				
Neutropenia	Czynnik G-CSF: odsetek pacjentów					

Pytanie	Parametr	Doprecyzowanie				Do modelu†
		Dawkowanie G-CSF				
	Trombocytopenia	Odsetek pacjentów wymagający przetoczenia płytek				
		Liczba przetaczanych jednostek płytek				

Pytanie	Parametr	Doprecyzowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Do modelu †
	Infekcja	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

† mediana o ile nie zaznaczono inaczej; ‡ zgodnie z ChPL dwa podania w okresie 6 tygodni leczeniaSM; bd – brak danych

7.10 Analiza użyteczności z badania RESONATE

W tym rozdziale opisano analizę wyników kwestionariusza EQ-5D z badania RESONATE w celu oszacowania:

- bazowej wartości użyteczności (użyteczność na wejściu do modelu);
- użyteczności dla PFS na leczeniu;
- zwiększenia użyteczności wynikającego z odpowiedzi na leczenie;
- zmniejszenia użyteczności wynikającego z działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia;
- użyteczności po progresji choroby;

Analizy obejmowały statystykę opisową oraz analizę regresji dla zmian wartości użyteczności względem wartości bazowej.

Metody analizy danych

Analizy uwzględniły wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku. Populacja ITT jest praktycznie identyczna, gdyż jest mniejsza tylko o 5 pacjentów. Wykluczeni pacjenci należeli do ramienia ofatumumabu. Wykluczono ich z analizy ITT ze względu na brak ukończenia terapii ofatumumabem i brak wyników dla tych pacjentów.

Wpływ odpowiedzi na leczenie na użyteczność stanu zdrowia zbadano wykonując dwie analizy:

- pierwsza zakładała przypisanie wskaźnik o wartości 1 dla częściowej i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Pozostałym stanom zdrowia (stabilnej chorobie i progresji) przypisano wartość 0;
- druga zakładała przypisanie wskaźnika o wartości 1 dla całkowitej odpowiedzi na leczenie. Pozostałym stanom zdrowia (częściowej odpowiedzi, stabilnej chorobie i progresji) przypisano wartość 0.

Wpływ działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia na użyteczność bazową zbadano przypisując wskaźnik 0 dla pomiarów przed wystąpieniem działania niepożądanego natomiast 1 po jego wystąpieniu.

Analiza statystyczna

Wartości użyteczności na podstawie EQ-5D były szacowane zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Jeśli nie udzielono odpowiedzi na jedną z 5 domen EQ-5D taki wynik uznawano za brak danych.

Statystyka opisowa wyników EQ-5D uwzględniała m.in. średnią i błąd standardowy. Wyniki przedstawiono dla następujących punktów czasowych: dzień 1, co 4 tygodnie między 4 a 24 tygodniem, następnie co 12 tygodni oraz dla ostatniego cyklu. Dane były raportowane w zależności od odpowiedzi na leczenie oraz w zależności od wystąpienia progresji.

Metoda uzyskania zmiany użyteczności w czasie na potrzeby modelu

Do uzyskania zmiany użyteczności wynikającej z czasu leczenia, odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 wykorzystano model RMME (ang. *repeated measures mixed-effect*). Wartość bazową użyteczności uwzględniono we wszystkich modelach regresji. Czas (w tygodniach) był testowany we wszystkich modelach i uwzględniony w finalnym modelu, o ile jego wpływ był istotny statystycznie (p-value <0,1). Testowano następujące modele:

- terapia, użyteczność bazowa, status odpowiedzi, działania niepożądane stopnia 3 lub 4;
- użyteczność bazowa, status odpowiedzi, działania niepożądane stopnia 3 lub 4;
- użyteczność bazowa, odpowiedź częściowa, odpowiedź całkowita.

Wyniki

Wartość bazowa oraz użyteczność w czasie leczenia

Wyniki analizy wskazują, że użyteczność zmienia się w czasie. Bazowa użyteczność jest średnią ważoną z pomiarów na wejściu do modelu od pacjentów z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie. Tak oszacowana wartość bazowa wynosi [REDACTED]. Użyteczność na leczeniu została określona na podstawie pomiarów od 4 tygodnia. Oszacowana wartość wynosi [REDACTED] (Tab. 199).

Tab. 199 Wyniki EQ-5D z badania RESONATE w podziale zgodnie ze statusem odpowiedzi.³⁴

	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie		Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie	
	N	Średnia	N	Średnia
Bazowa	■	■	■	■
Tydzień 4	■	■	■	■
Tydzień 8	■	■	■	■
Tydzień 12	■	■	■	■
Tydzień 16	■	■	■	■
Tydzień 18	■	■	■	■
Tydzień 24	■	■	■	■
Tydzień 36	■	■	■	■
Tydzień 48	■	■	■	■
Tydzień 60	■	■	■	■

Zmiana użyteczności z powodu działań niepożądanych lub odpowiedzi na leczenie

Modele opisane w Tab. 200 nie wykazały zależności użyteczności od odpowiedzi na leczenie lub działań niepożądanych stopnia 3 lub 4

Tab. 200 Wyniki analizy regresji dla zmiany użyteczności względem wartości bazowej.

Czynniki predykcyjne	Model 1: uwzględnione wszystkie czynniki		Model 2: uwzględniono bazową użyteczność, status odpowiedzi, działania niepożądane		Model 3: uwzględniono bazową użyteczność oraz status odpowiedzi	
	Oszacowanie	P-value	Oszacowanie	P-value	Oszacowanie	P-value
Stała regresji (ang. <i>intercept</i>)	■	■	■	■	■	■
Leczenie (Ibrutinib=1, Ofatumumab=0)	■	■				
Bazowa użyteczność	■	■	■	■	■	■
Status odpowiedzi (Odpowiedź=1)	■	■	■	■	■	■
Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia (Tak=1)	■	■	■	■		

Użyteczność po progresji

Zbadanie użyteczności po progresji nie było przedmiotem badania RESONATE. Z uwagi, że model wymaga wprowadzenia użyteczności po progresji wykonano analizę użyteczności pacjentów pochodzące z ostatniego cyklu stosowania ibrutynibu przed stwierdzeniem progresji. Wyniki porównano z wartościami użyteczności pacjentów cenzurowanych (u których nie wystąpiła progresja) (Tab. 201).

Wyniki analizy danych z badania RESONATE wskazują, że dane te nie są odpowiednie do określenia użyteczności pacjentów w stanie po progresji.

Tab. 201 Wyniki EQ-5D z badania RESONATE dla pacjentów z progresją i bez progresji z ostatniego cyklu leczenia ibrutynibem w porównaniu z wartościami bazowymi.

	N	Mean	SD
Za stwierdzoną progresją			
Bazowa	■	■	■
Ostatni cykl	■	■	■
Cenzurowani			
Bazowa	■	■	■
Ostatni cykl	■	■	■

Podsumowanie

Analiza EQ-5D zebranych podczas trwania badania RESONATE nie zidentyfikowała wpływu odpowiedzi na leczenie na użyteczność stanu zdrowia. Podobnie nie stwierdzono wpływu działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia. Przyczyną tego może być zbyt mała czułość EQ-5D by zidentyfikować wpływ odpowiedzi i działań niepożądanych w tej grupie chorych. Przyczyną może być również fakt, że EQ-5D stanowił eksploracyjny punkt końcowy badania przez co zbieranie danych podlega ograniczeniom.

Wyniki analizy wskazują, że użyteczność na leczeniu jest większa niż użyteczność bazowa. Z tego względu może w czasie PFS będzie używał wartości użyteczności na leczeniu zamiast bazo wej użyteczności.

7.1.1 Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie danych z tablicy trwania życia z 2014 opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny (GUS).

Tab. 202 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci i wieku na podstawie tablicy trwania życia z 2014 roku opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny.¹⁰⁷

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00456	0,00396	51	0,00747	0,00296
1	0,00028	0,00028	52	0,00825	0,00328
2	0,00019	0,0002	53	0,00908	0,00363
3	0,00013	0,00014	54	0,00997	0,004
4	0,00011	0,00011	55	0,01093	0,00439
5	0,0001	0,00009	56	0,01195	0,00482
6	0,0001	0,00009	57	0,01302	0,00528
7	0,0001	0,00008	58	0,01416	0,00578
8	0,0001	0,00008	59	0,01536	0,00632
9	0,00009	0,00008	60	0,01663	0,0069
10	0,00009	0,00009	61	0,01796	0,00752
11	0,00009	0,0001	62	0,01935	0,0082
12	0,0001	0,00012	63	0,02081	0,00891
13	0,00012	0,00013	64	0,02232	0,00966
14	0,00017	0,00015	65	0,0239	0,01046
15	0,00026	0,00018	66	0,02555	0,01129
16	0,00039	0,00021	67	0,02729	0,01217
17	0,00055	0,00023	68	0,02915	0,0131
18	0,00073	0,00025	69	0,03116	0,01412
19	0,00086	0,00026	70	0,03334	0,01526
20	0,00095	0,00026	71	0,03575	0,01656
21	0,00098	0,00025	72	0,03843	0,01808
22	0,00099	0,00025	73	0,04141	0,01988
23	0,00098	0,00024	74	0,04475	0,02203
24	0,00098	0,00025	75	0,04847	0,02459
25	0,00098	0,00025	76	0,05262	0,02762
26	0,001	0,00026	77	0,05723	0,03117
27	0,00103	0,00026	78	0,0623	0,03528
28	0,00108	0,00027	79	0,06787	0,04
29	0,00114	0,00028	80	0,07393	0,04533
30	0,00118	0,0003	81	0,0805	0,05129
31	0,00125	0,00033	82	0,08758	0,0579
32	0,00132	0,00036	83	0,09518	0,06518

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
33	0,0014	0,0004	84	0,10331	0,07313
34	0,0015	0,00044	85	0,11199	0,08177
35	0,00162	0,0005	86	0,12126	0,09114
36	0,00177	0,00055	87	0,13112	0,10126
37	0,00193	0,00062	88	0,14163	0,11218
38	0,00212	0,00068	89	0,15286	0,12394
39	0,00234	0,00076	90	0,16475	0,13653
40	0,00258	0,00085	91	0,17754	0,15011
41	0,00284	0,00095	92	0,19108	0,16461
42	0,00312	0,00106	93	0,20536	0,18003
43	0,00343	0,00118	94	0,22039	0,19639
44	0,00377	0,00133	95	0,23617	0,21367
45	0,00414	0,00149	96	0,25269	0,23187
46	0,00456	0,00168	97	0,26994	0,25096
47	0,00502	0,00189	98	0,2879	0,27093
48	0,00554	0,00213	99	0,30655	0,29174
49	0,00612	0,00238	100	0,32586	0,31334
50	0,00677	0,00266			

7.12 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 203 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).¹

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<i>§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane z obwieszczenia MZ z 26.08.2015
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1.1 i 3.2.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 0 i 0
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych [...].	Rozdział 7.1 i 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych [...]; 	Rozdział 3.1.1 i 3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; 	Rozdział 3.1.1 i 3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; 	Rozdział 3.1.1 i 3.2.1
<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań [...]; 	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań [...]; 	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań [...]. 	Dołączono
<p>§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej [...].</p>	Nie dotyczy
<p>§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka [...] oszacowania i kalkulacje [...] powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną [...]; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania [...] powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Uwzględniono, Rozdział 2.1.5

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 2.1.2 i 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.1.6
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 0 i 0
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Aneks 7.1, 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem szczególności umiarkowania jednoznacznej identyfikacji każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

SPIS TABEL

Tab 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO	12
Tab 2 Wyniki porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza poprzez ofatumumab	19
Tab 3 Podobieństwo populacji badania RESONATE z populacją badań komparatorów raportujących krzywą Kaplana-Meiera dla PFS i OS.....	20
Tab 4 Charakterystyka populacji badań, które zakwalifikowano do porównania metodą MAIC.....	21
Tab 5 Wyniki analizy MAIC dla porównania ibrutynibu z BR.....	24
Tab 6 Kryteria odpowiedzi na leczenie oraz PFS w badaniach uwzględnionych w MAIC.	25
Tab 7 Kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania RESONATE.....	27
Tab 8 Kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) na podstawie danych z badania RESONATE.....	29
Tab 9 Podsumowanie założeń dotyczących klinicznych danych wejściowych.....	32
Tab 10 Odsetek pacjentów w z odpowiedzią na leczenie.....	34
Tab 11 Parametry rozkładu Weibulla dla przeżycia wolnego od progresji oraz wartości HR dla komparatorów.....	36
Tab 12 Maksymalny czas leczenia lekami uwzględnionymi w scenariuszu podstawowym.....	37
Tab 13 Parametry krzywej OS przebiegającej zgodnie z rozkładem Weibulla oraz wartości HR dla komparatorów.....	39
Tab 14 Odsetek pacjentów w z działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia.....	41
Tab 15 Porównanie publikacji raportujących użyteczności dla populacji z CLL.....	42
Tab 16 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu dla scenariusza podstawowego.....	43
Tab 17 Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych.	43
Tab 18 Koszt kapsułki preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy.....	44
Tab 19 Koszt monitorowania w programie lekowym.....	45
Tab 20 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.	45
Tab 21 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny kosztów winnych programach lekowych dla układu krwiotwórczego.....	46

Tab 22 Dawkowanie w schematach chemioterapii.....	47
Tab 23 Koszt rytuksymabu na podstawie obwieszczenia MZ z uwzględnieniem udziału preparatów na podstawie danych NFZ o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.....	47
Tab 24 Koszt bendamustyny na podstawie obwieszczenia MZ z uwzględnieniem udziału preparatów na podstawie danych NFZ o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.....	48
Tab 25 Koszt ofatumumabu na podstawie oficjalnej ceny zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny we wniosku do NICE.....	48
Tab 26 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.	50
Tab 27 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.....	50
Tab 28 Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab 26 i Tab. 27).....	51
Tab 29 Zużycie zasobów wskazane przez ekspertów klinicznych w ankiecie w zależności od stanu zdrowia.	53
Tab 30 Koszt porady ambulatoryjnej.....	55
Tab 31 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej.....	55
Tab 32 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2014 roku	56
Tab 33 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.....	56
Tab 34 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych.....	56
Tab 35 Koszt terapii czynnikiem G-CSF na podstawie obwieszczenia MZ i dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych z uwzględnieniem udziału preparatów na podstawie danych NFZ o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.....	57
Tab 36 Koszt 1 grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin.....	59
Tab 37 Oszacowanie kosztu leczenia anemii.....	59
Tab 38 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.....	60
Tab 39 Koszt leczenia biegunki.....	60
Tab 40 Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.....	60
Tab 41 Koszt leczenia leukopenii	61
Tab 42 Oszacowanie kosztu leczenia neutropenii.....	61
Tab 43 Koszt G-CSF w leczeniu neutropenii na podstawie obwieszczenia MZ, dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.	61

Tab 44 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii	63
Tab 45 Oszacowanie kosztu leczenia infekcji.....	64
Tab 46 Koszt hospitalizacji z powodu infekcji na podstawie statystyki JGP z 2014.....	64
Tab 47 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.....	65
Tab 48 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.....	65
Tab 49 Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.....	66
Tab 50 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości	69
Tab 51 Różnice między kanadyjską analizą opisaną w niniejszym dokumencie.....	70
Tab 52 Porównanie przeżycia całkowitego dla grup z modelu oraz przeżycia całkowitego populacji generalnej.....	71
Tab 53 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa NFZ.....	72
Tab 54 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa NFZ.....	73
Tab 55 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa NFZ.....	73
Tab 56 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa NFZ.....	74
Tab 57 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego. Perspektywa NFZ.....	74
Tab 58 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; perspektywa NFZ.....	74
Tab 59 Podsumowanie wykonanych scenariuszy analizy wrażliwości Perspektywa NFZ.	75
Tab 60 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywotnym horyzontem czasowym (30 lat). Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	76
Tab 61 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywotnym horyzontem czasowym (30 lat). Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.....	76
Tab 62 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont dożywotni (30 lat). Perspektywa NFZ.....	76
Tab 63 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; horyzont dożywotni. Perspektywa NFZ.....	77
Tab 64 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z 15-letnim horyzontem czasowym. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	78

Tab 65 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z 15-letnim horyzontem czasowym. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.	78
Tab 66 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont 15-letni. Perspektywa NFZ.....	78
Tab 67 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: horyzont 15-letni. Perspektywa NFZ.	79
Tab 68 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	80
Tab 69 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.	80
Tab 70 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z rozkładem log-normalnym dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa NFZ.	80
Tab 71 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa NFZ.	81
Tab 72 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	82
Tab 73 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.	82
Tab 74 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z : PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Perspektywa NFZ.	82
Tab 75 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: rozkład wykładniczy dla PFS. Perspektywa NFZ.....	83
Tab 76 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	84
Tab 77 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.....	84
Tab 78 Wyniki analizy progowej dla scenariusza bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.	84
Tab 79 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: scenariusz bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.	85
Tab 80 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.	86
Tab 81 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.....	86
Tab 82 Wyniki analizy progowej dla scenariusz, w którym wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.....	86

Tab 83 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa NFZ.....	87
Tab 84 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	88
Tab 85 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.....	88
Tab 86 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem BR jako kolejną linią leczenia. Perspektywa NFZ.....	88
Tab 87 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; schemat BR jako kolejna linia leczenia. Perspektywa NFZ.....	89
Tab 88 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	90
Tab 89 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.....	90
Tab 90 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem R-HDMP jako kolejną linią leczenia. Perspektywa NFZ.....	90
Tab 91 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Perspektywa NFZ.....	91
Tab 92 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	92
Tab 93 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.....	92
Tab 94 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Perspektywa NFZ.....	92
Tab 95 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; uwzględnienie wpływu odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność. Perspektywa NFZ.....	93
Tab 96 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	94
Tab 97 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.....	94
Tab 98 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.....	94
Tab 99 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.....	95
Tab 100 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.....	96

Tab 101 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.	96
Tab 102 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.	96
Tab 103 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa NFZ.	97
Tab 104 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.	98
Tab 105 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.	98
Tab 106 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Perspektywa NFZ.	98
Tab 107 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów. Perspektywa NFZ.	99
Tab 108 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza bez RSS. Perspektywa NFZ.	100
Tab 109 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza z RSS. Perspektywa NFZ.	100
Tab 110 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z porównaniem pośrednim z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa NFZ.	100
Tab 111 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: scenariusz z porównaniem pośrednim z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa NFZ.	101
Tab 112 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa wspólna.	102
Tab 113 Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa wspólna.	103
Tab 114 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa wspólna.	103
Tab 115 Różnica kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa wspólna.	104
Tab 116 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego. Perspektywa wspólna.	104
Tab 117 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP: perspektywa wspólna.	104
Tab 118 Podsumowanie wykonanych scenariuszy analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.	105

Tab 119 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywotnim horyzontem czasowym (30 lat). Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	106
Tab 120 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z dożywotnim horyzontem czasowym (30 lat). Analiza z RSS. Perspektywa wspólna	106
Tab 121 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont dożywotni (30 lat). Perspektywa wspólna.....	106
Tab 122 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; horyzont dożywotni. Perspektywa wspólna.....	107
Tab 123 Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz z 15-letnim horyzontem czasowym. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	108
Tab 124 Wyniki analizy wrażliwości: 15-letni horyzont czasowy. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	108
Tab 125 Wyniki analizy progowej dla scenariusza analizy wrażliwości: horyzont 15-letni. Perspektywa wspólna.....	108
Tab 126 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; horyzont 15-letni. Perspektywa wspólna.....	109
Tab 127 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	110
Tab 128 Wyniki analizy wrażliwości: rozkład log-normalny dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	110
Tab 129 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z rozkładem log-normalnym dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa wspólna.....	110
Tab 130 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; scenariusz z rozkładem log-normalnym dla OS w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia terapii. Perspektywa wspólna.....	111
Tab 131 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	112
Tab 132 Wyniki analizy wrażliwości: PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	112
Tab 133 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z : PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Perspektywa wspólna.....	112
Tab 134 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; rozkład wykładniczy dla PFS. Perspektywa wspólna.....	113
Tab 135 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	114
Tab 136 Wyniki analizy wrażliwości: bez kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	114

Tab 137 Wyniki analizy progowej dla scenariusza bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.....	114
Tab 138 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; scenariusz bez kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.	115
Tab 139 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	116
Tab 140 Wyniki analizy wrażliwości: wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	116
Tab 141 Wyniki analizy progowej dla scenariusz, w którym wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.	116
Tab 142 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; wszyscy pacjenci skorzystają z kolejnej linii leczenia. Perspektywa wspólna.....	117
Tab 143 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	118
Tab 144 Wyniki analizy wrażliwości: schemat BR jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	118
Tab 145 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem BR jako kolejną linią leczenia. Perspektywa wspólna.....	118
Tab 146 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; BR jako kolejna linia leczenia. Perspektywa wspólna.....	119
Tab 147 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	120
Tab 148 Wyniki analizy wrażliwości: schemat R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	120
Tab 149 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze schematem R-HDMP jako kolejną linią leczenia. Perspektywa wspólna.....	120
Tab 150 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; R-HDMP jako kolejna linia leczenia. Perspektywa wspólna.....	121
Tab 151 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	122
Tab 152 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	122
Tab 153 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi częściowej lub całkowitej na użyteczność Perspektywa wspólna.	122
Tab 154 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; uwzględnienie wpływu odpowiedzi częściowej i całkowitej na użyteczność Perspektywa wspólna.	123

Tab 155 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	124
Tab 156 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	124
Tab 157 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.....	124
Tab 158 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.....	125
Tab 159 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	126
Tab 160 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	126
Tab 161 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.....	126
Tab 162 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 0% dla efektów i kosztów. Perspektywa wspólna.....	127
Tab 163 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	128
Tab 164 Wyniki analizy wrażliwości: stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	128
Tab 165 Wyniki analizy progowej dla scenariusza ze stopą dyskontową 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Perspektywa wspólna.....	128
Tab 166 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów. Perspektywa wspólna.....	129
Tab 167 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza bez RSS. Perspektywa wspólna.....	130
Tab 168 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie pośrednie z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Analiza z RSS. Perspektywa wspólna.....	130
Tab 169 Wyniki analizy progowej dla scenariusza z wynikami porównania pośredniego z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa wspólna.....	130
Tab 170 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu, BR i R-HDMP; scenariusz z wynikami porównania pośredniego z wyborem lekarza bez analizy MAIC. Perspektywa wspólna.....	131
Tab 171 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 24.09.2015.....	138
Tab 172 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 24.09.2015.....	139

Tab 173 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 24.09.2015.	139
Tab 174 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.	140
Tab 175 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 24.09.2015.	142
Tab 176 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 24.09.2015.	143
Tab 177 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	145
Tab 178 Porównanie badania RESONATE i NCT01313689 w zakresie PICO i projektu badania	150
Tab 179 Wartości OR i HR z badania RESONATE i NCT01313689 wykorzystane w porównaniu po średnim.	152
Tab 180 Wyniki porównania po średniego ibrutynibu z wyborem lekarza.....	152
Tab 181 Proces dopasowywania charakterystyki pacjentów z badania ibrutynibu do populacji badania Fischer 2011 (BR).	155
Tab 182 Proces dopasowywania charakterystyki pacjentów z badania ibrutynibu do populacji badania Pileckyte 2011 (R-HDMP).....	157
Tab 183 Wyniki MAIC dla wszystkich analizowanych scenariuszy porównania ibrutynibu z BR.....	158
Tab 184 Wyniki MAIC dla wszystkich analizowanych scenariuszy porównania ibrutynibu z R-HDMP.....	160
Tab 185 Wyniki korekty skuteczności ibrutynibu dla przeżycia całkowitego o efekt <i>cross-over</i> metodą RPSFT i IPCW w zestawieniu z wynikami bez korekty.....	165
Tab 186 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.	166
Tab 187 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.	167
Tab 188 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ibrutynibu badania RESONATE.....	167
Tab 189 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ibrutynibu badania RESONATE.	167
Tab 190 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ofatumumabu badania RESONATE.....	168

Tab 191 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.	168
Tab 192 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ofatumumabu badania RESONATE.....	168
Tab 193 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie z ramienia ofatumumabu badania RESONATE.	169
Tab 194 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do OS dla ramienia ibrutynibu badania RESONATE.	169
Tab 195 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do OS dla ramienia ofatumumabu badania RESONATE.....	169
Tab 196 Wyniki dopasowania parametrycznego krzywych do OS dla danych z badania RESONATE dla analizy z leczeniem jako współzmienną.	170
Tab 197 Macierz kowariancji dla dopasowania parametrycznego krzywych do OS dla danych z badania RESONATE dla analizy z leczeniem jako współzmienną.	171
Tab 198 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych.....	172
Tab 199 Wyniki EQ-5D z badania RESONATE w podziale zgodnie ze statusem odpowiedzi.....	180
Tab 200 Wyniki analizy regresji dla zmiany użyteczności względem wartości bazowej.	180
Tab 201 Wyniki EQ-5D z badania RESONATE dla pacjentów z progresją i bez progresji z ostatniego cyklu leczenia ibrutynibem w porównaniu z wartościami bazowymi.	181
Tab 202 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci i wieku na podstawie tablicy trwania życia z 2014 roku opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny.	182
Tab 203 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	183

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Ekstrapolowane krzywe przeżycia indywidualne dopasowanie dla ibrutynibu i ofatumumabu dla przeżycia wolnego od progresji z badania RESONATE.	28
Ryc. 2 Ekstrapolowane krzywe przeżycia indywidualnie dopasowane dla ibrutynibu i ofatumumabu dla przeżycia całkowitego z badania RESONATE.....	30
Ryc. 3 Ekstrapolowane krzywe przeżycia na podstawie ogólnej krzywej z współzmienną będącą stosowaną terapią dla przeżycia całkowitego z badania RESONATE.....	30
Ryc. 4 Porównanie dopasowania ekstrapolowanych krzywych do danych z badania ibrutynibu II fazy.	30
Ryc. 5 Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia odpowiedzi w badaniu RESONATE.....	35
Ryc. 6 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania PFS w modelu.	36
Ryc. 7 Krzywa zaprzestania leczenia dla ibrutynibu.	37
Ryc. 8 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	141
Ryc. 9 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).	145
Ryc. 10 Występowanie cross-over w badaniu RESONATE stan na 20 czerwca 2014. ...	161
Ryc. 11 Przeżycie całkowite ofatumumabu z korektą i bez korekty o efekt cross-over metodą RPSFT.....	165

PIŚMIENNICTWO

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.

² AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C91.1). Analiza weryfikacyjna o numerze AOTMiT-OT-4351-17/2015

³ Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McCreivy J, Clow F, James DF, Hillmen P; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213-23.

⁴ ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2015.

⁵ Spotkanie Ekspertów CLL, Warszawa, 30.10.2014. Uczestnicy: ██████████
█████████

⁶ ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2015.

⁷ Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2013;369:32-42.

⁸ Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology* 2015;16:169-176.

⁹

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01744691?term=ibrutinib&rank=1§=X70156> [dostęp: 24.09.2015].

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01313689?sect=X70156#outcome1> [dostęp: 27.05.2015].

¹¹ Ogawa Y, Ogura M, Suzuki T et al. A phase I/II study of ofatumumab (GSK1841157) in Japanese and Korean patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. *International Journal of Hematology* 2013;98:164-170.

¹² Patton WN, Lindeman R, Butler AC et al. An Open-Label, Single-Arm, Phase 1 Study to Assess Biomarker Effects, Efficacy, and Safety of Ofatumumab in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;1-23.

- ¹³ Wierda WC, Padmanabhan S, Chan CW, Gupta IV, Lisby S, Osterborg A. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: Results from the phase 2 international study. *Blood* 2011;118:5126-5129.
- ¹⁴ Dziatczenia J, Wrobel T, Mazur G et al. Efficacy of bendamustine +/- rituximab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia - single center experience and literature review. *Acta Haematologica Polonica* 2011;42:251-255.
- ¹⁵ Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3559-3566.
- ¹⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056510?term=bendamustine&rank=17§=x490156> [dostęp: 24.09.2015].
- ¹⁷ Dunganwalla M, Evans SO, Riley U, Catovsky D, Dearden CE, Matutes E. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 2008;93:475-476.
- ¹⁸ Pileckyte R, Jurgutis M, Valcediene V et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2011;52:1055-1065.
- ¹⁹ Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053.
- ²⁰ Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, Betts KA, Wu EQ. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012 Sep-Oct;15(6):940-7.
- ²¹ Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-945.
- ²² Tam C, Sorensen S, Sengupta N, Diels J, van Sanden S, Trambitas C, Pan F, Dorman E, Xu Y, Wildgust M. Indirect comparison of ibrutinib versus physician's choice in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. (2015): Abstracts from the XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2015, *Leukemia & Lymphoma*. Abstract 185. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10428194.2015.1080893> [dostęp: 2015.09.17].
- ²³ National Institute of Health and Care Excellence. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta311/>. [dostęp: 2015.08.21].
- ²⁴ National Institute of Health and Care Excellence. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). 2012; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta251/>. [dostęp: 2015.08.21].
- ²⁵ Kirson NY, Rao S, Birnbaum HC, Kantor E, Wei RS, Cifaldi M. Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. *Journal of medical economics*. 2013;16(4):479-489.
- ²⁶ Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16.

²⁷ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56.

²⁸ Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87:4990-4997.

²⁹ Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn DW, Wiestner A, Kipps TJ. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 10;30(23):2820-2.

³⁰ Hallek M, Cheson B, Catovsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. *Blood* 2012 June 4 (e-Letter) [<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/111/12/5446/rr eply>].

³¹ Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Safety in the Phase 3 RESONATE Trial Comparing Ibrutinib With Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Poster presented at the 11th HOPA Annual Conference, March 25-28, 2015, Austin.

³² Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(8):663-675.

³³ Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997-1007.

³⁴ Dane wnioskodawcy przekazane razem z modelem ekonomicznym.

³⁵ Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy N, Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Delgado J, Montillo M, DeVos S, Moreno C, Pagel J, Burger JA, Chung D, Lin J, Gau L, Chang B, McCreivy J, James DF, Byrd JC. 3331 Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html> [dostęp: 2015.05.22].

³⁶ Beusterien KM, Davies J, Leach M et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:50.

³⁷ 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;14:749-759.

³⁸ Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z 19 sierpnia 2015 r.

³⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra® (ofatumumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf [dostęp: 2015.04.02]

⁴⁰ <http://www.nice.org.uk/guidance/ta202/documents/chronic-lymphocytic-leukaemia-ofatumumab-manufacturers-submission2> [dostęp: 2015.05.21].

⁴¹ AOTM. Ofatumumab (Arzerra®) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-11/2011

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-05-2012-Ofatumumab/OT_431_11_Ofatumumab_PBL.pdf [dostęp: 2015.05.22].

⁴² AOTM. MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0394 [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/OT_0394_Mabcampath_\[alemtuzumab\]_PBL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/OT_0394_Mabcampath_[alemtuzumab]_PBL.pdf) [dostęp: 2015.04.02].

⁴³ Załącznik do Zarządzenia 20/2015/DGL Prezesa NFZ z 28 kwietnia 2015.

⁴⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact® (bendamustyna) <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegolow.aspx?id=23232> [dostęp: 2015.04.09].

⁴⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® (rytuksymab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [dostęp: 2015.04.08].

⁴⁶ Wyniki ankiety skierowanej do 3 ekspertów klinicznych: ██████████ przelane przez wnioskodawcę drogą elektroniczną.

⁴⁷ Opinie zebrane podczas spotkania ekspertów klinicznych z dnia 30 października 2014.

⁴⁸ Zarządzenie 79/2014/DŚOZ z dnia z 5 grudnia 2014.

⁴⁹ NFZ, Informator o umowach z 2015 roku. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 2015.05.20].

⁵⁰ NFZ, Statystyka JGP. <http://proc.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 2015.09.28].

⁵¹ Zarządzenie 81/2014/DŚOZ Prezesa NFZ z 5 grudnia 2014.

⁵² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23).

⁵³ NFZ, Komunikaty DGL <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html> za 2014 (korekta) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html> za 2014, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6733.html> za styczeń-maj 2015 [dostęp: 2015.08.27].

⁵⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf [dostęp: 27.05.2015].

⁵⁵ Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2012. http://www.hospicjum.gdymia.pl/file/Roczne_sprawozdanie_merytoryczne_z_dzialalnosci_OPP_za_2012_n.pdf?PHPSESSID=82f5a3956dbe9b6c244b842b6eddb883 [dostęp: 2014.07.10].

⁵⁶ Załącznik 1 do Zarządzenia nr 73/2013/DŚOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r.

⁵⁷ Strona internetowa NFZ. Informator o zawartych umowach w 2014 roku. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?kator=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 2014.07.10].

⁵⁸ Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, Drummond MF. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics*. 2011 Aug;29(8):673-85.

⁵⁹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696

- ⁶⁰ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0405_Guidance_for_Oncology_Products_or_e.pdf [dostęp: 26.05.2015].
- ⁶¹ Cortelezzi A, Gritti G, Laurenti L, Cuneo A, Gioi S, Di Renzo N, Musto P, Mauro FR, Cascavilla N, Falchi L, Zallio F, Callea V, Maura F, Martinelli S, Piciocchi A, Reda G, Foà R; GIMEMA Chronic Lymphoproliferative Disorders Working Party. An Italian retrospective study on the routine clinical use of low-dose alemtuzumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2012 Feb;156(4):481-9.
- ⁶² Montillo M, Tedeschi A, Petrizzi VB, Ricci F, Crugnola M, Spriano M, Spedini P, Iariucci F, Uziel L, Attolico I, Vismara E, De Blasio A, Zaccaria A, Morra E. An open-label, pilot study of fludarabine, cyclophosphamide, and alemtuzumab in relapsed/refractory patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011 Oct 13;118(15):4079-85.
- ⁶³ Pileckyte R, Jurgutis M, Valcediene V, Stokus M, Gineikiene E, Sejoniene J, Degulyš A, Zvirblis T, Griskevicius L. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011 Jun;52(6):1055-65.
- ⁶⁴ Osterborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson PO, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo M, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhman G, Gorczyca M, Daly S, Chai-Ni C, Lisby S, Gupta I. 4684 Ofatumumab (OFA) Vs. Physician's Choice (PC) of Therapy in Patients (pts) with Bulky Fludarabine Refractory (BFR) Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): Results of the Phase III Study OMB114242 <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper75793.html> [dostęp: 2015.05.22].
- ⁶⁵ Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK, 2013 <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TS14%20Survival%20analysis.updated%20March%202013v2.pdf> [dostęp: 26.05.2015].
- ⁶⁶ Decision Support Unit. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 16: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING. http://www.nicedsu.org.uk/TS16_Treatment_Switching.pdf [dostęp: 25.09.2015].
- ⁶⁷ pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2015
- ⁶⁸ pCODR Expert Review Committee (pERC) Final recommendation for ibrutinib. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr-ibrutinib-cll-sll-final-rec.pdf> [dostęp: 26.05.2015].
- ⁶⁹ Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. Ibrutinib (Imbruvica®) for relapsed or refractory CLL. 2014. http://emints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf [dostęp: 24.09.2015].
- ⁷⁰ IQWiG Ibrutinib –Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, 2015 https://www.iqwig.de/download/E14-11_Ibrutinib_Bewertung-35a-Abs-1-Satz10-SGB-V.pdf [dostęp: 19.05.2015].
- ⁷¹ Sarkozy C, Salles G, Bachy E. Chemotherapy-free treatment in patients with follicular lymphoma. *Expert Review of Hematology* 2015;8:187-203.
- ⁷² Senbetta M, Dandappanavar A, McKenzie RS, Ellis L, O'Day K. Ibrutinib therapy for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: A budget impact analysis from a U.S. payer perspective. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32
- ⁷³ Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD, Chaffee KG, Ding W, Leis JF, Chanan-Khan AA, Parikh SA, Slager SL, Kay NE, Call TG. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *J Oncol Pract.* 2015 May;11(3):252-8.

- ⁷⁴ 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;32:193-207
- ⁷⁵ Casado LF, Garcia Marco JA, Gilsanz F et al. [Economic evaluation of rituximab added to fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Gac Sanit* 2011;25:274-281
- ⁷⁶ Dretzke J, Barton P, Kaambwa B et al. Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technol Assess* 2010;14:19-26.
- ⁷⁷ Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, Kuhn H, J. Herschbach P, Hallek M. Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *Journal of clinical oncology* 2007;25:1722-1731.
- ⁷⁸ Else M, Smith AC, Cocks K et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol* 2008;143:690-697
- ⁷⁹ Else M, Cocks K, Crofts S et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-Year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leukemia & lymphoma* 2012;53:1289-1298
- ⁸⁰ Holzner B, Kenmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterwieser B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur J Haematol* 2004;72:381-389.
- ⁸¹ Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine induces higher remission rates, prolongs progression free survival as well as time to next treatment, and improves overall survival for patients in complete remission without compromising quality of life when compared to chlorambucil in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;116
- ⁸² Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PA, Becker U, Lloyd AJ. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1320-6.
- ⁸³ Levy V, Porcher R, Delabarre F, Leporrier M, Cazin B, Chevret S. Evaluating treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia: use of quality-adjusted survival analysis. *Journal of clinical epidemiology* 2001;54:747-754.
- ⁸⁴ Main C, Pitt M, Mosham T, Stein K. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. *Health Technol Assess* 2010;14:27-32
- ⁸⁵ Mandrik O, Zalis'ka O, Severens JL. Cost-effectiveness analysis of rituximab use in treatment of chronic lymphocytic leukemia in Ukraine. *Value in health* 2012;15:A221
- ⁸⁶ Mandrik O, Corro R, J. Knies S, Al M, Severens JL. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia in Ukraine. *Cancer Manag Res* 2015; 7:279-289.
- ⁸⁷ Molica S. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1709-1714.
- ⁸⁸ Pashos CL, Flowers CR, Kay NE et al. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Support Care Cancer* 2013;21:2853-2860
- ⁸⁹ Redaelli A, Stephens JM, Laskin BL, Pashos CL, Botteman MF. The burden and outcomes associated with four leukemias: AML, ALL, CLL and CML. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:311-329

- ⁹⁰ Saret CJ, Winn AN, Shah G et al. Value of innovation in hematologic malignancies: a systematic review of published cost-effectiveness analyses. *Blood* 2015;125:1866-1869
- ⁹¹ Scholz HM, Busch R, Hallek M, Eichhorst BF. Results of a quality of life analysis, using the EORTC QLQ-C30 as part of a phase III study of the German CLL Study Group analyzing fludarabine versus chlorambucil in first-line therapy in elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Onkologie* 2006;29:195-196.
- ⁹² Scott WG, Scott HM. Economic evaluation of third-line treatment with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Drug Investig* 2007;27:755-764
- ⁹³ Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol* 2007;139:255-264
- ⁹⁴ Shanafelt TD, Bowen DA, Venkat C et al. The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2009;33:263-270
- ⁹⁵ Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Bottenan MF, Pashos CL. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *Am J Ther* 2005;12:460-466.
- ⁹⁶ van den Broek EC, Oerlemans S, Nijziel MR, Posthuma EF, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Impact of active surveillance, chlorambucil, and other therapy on health-related quality of life in patients with CLL/SLL in the Netherlands. *Ann Hematol* 2015;94:45-56
- ⁹⁷ Woods B, Hawkins N, Dunlop W, O'Toole A, Bramham JS. Bendamustine versus chlorambucil for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia in England and Wales: a cost-utility analysis. *Value in health* 2012;15:759-770
- ⁹⁸ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-691.
- ⁹⁹ Hillmen P, Brown JR, O'Brien S, et al. Abstract No. Abstract S693: Randomized Comparison of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma: Results From the Phase III PCYC-1112 RESONATE™ Trial. Paper presented at: Congress of the European Hematology Association, 2014; Milan, Italy. http://www.primeoncology.org/online_education/theme/2014/milan2014/vms/dl/~media/Files/slides/2014/eha/vms/VPS_EHA_2014_Hillmen_AS.asbx [dostęp: 2015.09.17].
- ¹⁰⁰ Österborg A, Udvary M, Zaritskey A, Andersson P, Grosicki S, et al. Poster No. 4684: Ofatumumab (ofa) vs. physician's choice (PC) of therapy in patients (pts) with bulky fludarabine refractory (BFR) chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the Phase III study OMB114242. Paper presented at: 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014; San Francisco, CA, USA.
- ¹⁰¹ Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:139
- ¹⁰² Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2014;34(3):387-402.
- ¹⁰³ National Institute of Health and Care Excellence. Final appraisal determination: Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/tal79/documents/gastrointestinal-stromal-tumours-sunitinib-final-appraisal-determination3> [dostęp: 2015.08.26].
- ¹⁰⁴ National Institute of Health and Care Excellence. Final appraisal determination: Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. 2010;

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta219/documents/renal-cell-carcinoma-second-line-metastatic-everolimus-final-appraisal-determination3> [dostęp: 2015.08.26].

106 National Institute of Health and Care Excellence. Final appraisal determination: Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. 2010;

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-final-appraisal-determination-guidance2> [dostęp: 2015.08.26].

107 Ishak KJ, Proskocovsky I, Korytowsky B, Sandin R, Fairvire S, Valle J. Methods for adjusting for bias due to crossover in oncology trials. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(6):533-546.

108 Główny Urząd Statystyczny. Tablica trwania życia z 2014 rok. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice.1.1.html> [dostęp: 2015.09.04].