

Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczą

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

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:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
SKRÓTY I AKRONIMY	7
STRESZCZENIE	10
1 CEL ANALIZY	13
1.1 Populacja	13
1.2 Interwencja	16
1.3 Komparator	17
1.4 Wyniki analizy	19
2 METODY	20
2.1 Strategia i technika analityczna.....	20
2.2 Perspektywa analizy	20
2.3 Horyzont czasowy.....	20
2.4 Model	22
2.5 Dostępność danych.....	27
2.6 Prawdopodobieństw o zdarzeń.....	35
2.6.1 Przeżycie wolne od progresji.....	38
2.6.1.1 PFS.....	38
2.6.1.2 Czas na leczeniu	40
2.6.1.3 Ryzyko zgonu podczas PFS (w celu kalkulacji występowania progresji)	
41	
2.6.1.4 Odpowiedź na leczenie.....	42
2.6.2 Przeżycie po progresji.....	43
2.6.2.1 Przeżycie całkowite	44
2.6.2.2 Kolejna linia leczenia.....	46
2.6.2.3 Zgon	50
2.6.2.4 Alternatywne oszacowanie OS na podstawie PPS.....	50
2.6.3 Działania niepożądane.....	52
2.6.4 Kluczowe założenia dotyczące klinicznych danych wejściowych	53
2.7 Użyteczności	54

2.7.1	Użyteczności stanów zdrowia.....	54
2.7.2	Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych.....	58
2.7.3	Kluczowe założenia dla wartości użyteczności.....	59
2.8	Koszty	60
2.8.1	Koszty programu lekowego	60
2.8.1.1	Koszt leku	60
2.8.1.2	Koszt diagnostyki i monitorowania.....	60
2.8.2	Koszt schematów chemioterapii.....	62
2.8.2.1	Koszt leków	62
2.8.2.2	Koszt podania.....	64
2.8.2.3	Koszt terapii wspomagającej	70
2.8.3	Zużycie zasobów	71
2.8.4	Koszty jednostkowe.....	73
2.8.4.1	Porada ambulatoryjna.....	73
2.8.4.2	Hospitalizacja	73
2.8.4.3	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.....	74
2.8.4.4	Przetoczenie płytek krwi.....	75
2.8.4.5	Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	75
2.8.4.6	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	77
2.8.5	Koszt działań niepożądanych.....	77
2.8.5.1	Anemia	79
2.8.5.2	Biegunka.....	80
2.8.5.3	Zmęczenie.....	81
2.8.5.4	Infekcja	82
2.8.5.5	Leukopenia/netropenia	82
2.8.5.6	Duszność.....	84
2.8.5.7	Trombocytopenia	85
2.8.5.8	Krwawienie.....	86
2.8.5.9	Migotanie przedsionków	86
2.8.6	Koszt kolejnej linii leczenia.....	86
2.8.7	Koszt terminalny.....	87

2.9	Dyskontowanie	88
2.10	Analiza wrażliwości	89
2.11	Analiza progowa	93
2.12	Walidacja modelu	94
3	WYNIKI	96
3.1	Scenariusz podstawowy.....	96
3.2	Analiza wrażliwości.....	98
4	OGRANICZENIA	113
5	DYSKUSJA.....	116
6	WNIOSKI.....	119
7	ANEKS.....	120
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	120
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	125
7.3	Struktura schematów dla wyboru lekarza w Polsce	129
7.4	Struktura schematów w kolejnej linii leczenia.....	133
7.5	Projekt programu lekowego.....	135
7.6	Metodyka dopasowania parametrycznego krzywych	137
7.7	Porównanie pośrednie.....	137
7.8	Wyniki ankiety wśród ekspertów	139
7.9	Analiza użyteczności z badania Dreyling 2016 (wykonana przez twórców modelu ekonomicznego)	141
7.10	Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu	147
7.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	149
SPIS TABEL.....		152
SPIS RYCIN.....		157
PIŚMIENNICTWO.....		159

SKRÓTY I AKRONIMY

AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
COP	Schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRu	Odpowiedź całkowita niepotwierdzona
CT	Tomografia komputerowa
BENDA	Bendamustyna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>bayesian information criterion</i>)
DHAP	Schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
EPIC MCL	Akronim badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia MCL w Polsce
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny jakości życia EQ-5D
ESHAP	Schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatynę
FDG	Fluorodeoksyglukoza

GEM	Gemcytabina
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IBR	Ibrutynib
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPD	Indywidualne dane pacjentów
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
KT	Tomografia komputerowa
MAIC	Metoda statystyczna (ang. <i>matching-adjusted indirect comparisons</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja HTA (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
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>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pCODR	Jednostka kanadyjskiej agencji HTA (ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>)

PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
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-CHOP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, prednizon
R-COP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
R-DHAP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
R-IVAC	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabinę
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SD	Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SLL	Mały chłoniak z komórek B (ang. <i>small lymphocytic leukemia</i>)
SPD	Suma wymiarów zmian naciekowych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania preparatu Imbruvica® (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL).

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Analizę wykonano w 15-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym w przypadku MCL horyzontowi dożywotniemu). Efektywność kosztową ibrutynibu porównano z terapią wybieraną przez lekarza (ang. *physician's choice*). Mianem terapii wybieranej przez lekarza nazwano najczęściej stosowane refundowane schematy chemioterapii w grupie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL w polskim badaniu obserwacyjnym. Dane o skuteczności ibrutynibu pochodziły z badania randomizowanego. Skuteczność wyboru lekarza określono poprzez wykonanie porównania pośredniego z ibrutynibem przez wspólną interwencję - temsyrolimus.

W modelu uwzględniono 4 stany zdrowia:

- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- po progresji na ibrutynibie lub komparatorze, ale z PFS na kolejnej linii leczenia,
- po progresji na ibrutynibie lub komparatorze z następującym leczeniem objawowym,
- zgon.

Dane dotyczące przeżycia ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej do danych z badania ibrutynibu. Skuteczność komparatora określono poprzez wprowadzenie wartości ryzyka względnego (HR) oszacowanego w toku porównania pośredniego. 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.

Wyniki

Stosowanie ibrutynibu pozwala na uzyskanie dodatkowego QALY w porównaniu do obecnie stosowanych schematów chemioterapii i wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym [REDACTED] w 15-letnim horyzoncie czasowym.

Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka [REDACTED]

Zmiana perspektywy analizy na wspólną ma marginalny wpływ na uzyskiwane wyniki.

Wnioski

Stosowanie ibrutynibu pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu do dotychczas stosowanego leczenia. Wynika to z wydłużenia czasu wolnego od progresji, przeżycia całkowitego a także poprawie jakości życia pacjentów stosujących ibrutynib.

Zastąpienie wyboru lekarza ibrutynibem wiąże się z dodatkowym kosztem wynikającym w głównej mierze z kosztu substancji czynnej. Ibrutynib w przeciwieństwie do chemioterapii nie jest podawany przez ściśle określony czas (kilka cykli), ale jest podawany ciągle do momentu wystąpienia progresji. Zaobserwowane oszczędności związane z leczeniem ibrutynibem zamiast dotychczasową chemioterapią wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania).

Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z wyborem lekarza. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykami. Jak wykazała analiza wrażliwości działania niepożądane mają marginalny wpływ na wyniki analizy. Tym samym niepewność dotycząca działań niepożądanych nie ogranicza w znaczący sposób wiarygodności uzyskanych wyników.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) jest większa niż próg opłacalności określony ustawą refundacyjną (125 955 zł/QALY).

Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka pozwala na znaczne zmniejszenie wartości ICUR. [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na wiarygodność przyjętych założeń dotyczących PFS i przeżycia całkowitego. Wyniki pozostałych analiz wrażliwości wskazują, że zmiana

parametrów i założeń modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy. Zmiany te nie były również jednokierunkowe.

Słowa kluczowe

ibrutynib, Imbruvica, MCL, chłoniak z komórek płaszczka, analiza ekonomiczna,

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania preparatu Imbruvica® (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	<p>Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL) spełniającym kryteria włączenia do programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby, po co najmniej jednej linii leczenia • uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania • stan sprawności według WHO 0 - 2 • wiek powyżej 18 r.ż.
Interwencja	Ibrutynib (Imbruvica®)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • „wybór lekarza” (ang. „<i>investigator’s choice</i>”, „<i>physician’s choice</i>”) jako najbardziej odpowiadający praktyce klinicznej w Polsce
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

1.1 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka kwalifikujący się do programu lekowego. Kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego zostały ustalone w porozumieniu z ekspertami klinicznymi.¹ Treść programu lekowego zamieszczono w aneksie (patrz 7.5).

Model wymagał określenia parametrów populacji wejściowej, tj.:

- masy pacjentów (potrzebnej do ustalenia zużycia leków dawkowanych w zależności od masy ciała);

- powierzchni ciała (potrzebnej do ustalenia zużycia leków dawkowanych w zależności od powierzchni ciała);
- średniego wieku kohorty (do określenia populacyjnego ryzyka zgonu);
- odsetka mężczyzn (do określenia populacyjnego ryzyka zgonu).

Nie odnaleziono danych odnośnie masy i powierzchni ciała dla populacji polskich pacjentów z MCL. Danych charakteryzujących populację poszukiwano w badaniach włączonych do analizy klinicznej a także w pozostałych odnalezionych badaniach w populacji MCL, które zostały opisane w analizie problemu decyzyjnego i ostatecznie nie znalazły się w analizie klinicznej. Założono, że w pierwszej kolejności będą brane pod uwagę dane z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, o ile nie będzie wątpliwości co do ich wiarygodności. Zestawienie informacji uzyskanych z wszystkich badań znajduje się w Tab. 2.

Tab. 2 Parametry charakteryzujące populację pacjentów z MCL.

Badanie	N	Masa ciała [kg]	Powierzchnia ciała [m ²]	Mediana wieku (zakres) [lata]	Odsetek mężczyzn [%]	Decyzja
Badania włączone do analizy klinicznej						
Dreyling 2016 ²	280	77,30	1,87	68 (IQR=11)	74	Wartości uwzględnione w scenariuszu podstawowym
Wang 2013 ³	115	80,80	1,99	68 (IQR=)	77	-
Hess 2009 ⁴	162	bd	bd	67 (39-88)	81	-
Badania w populacji MCL odnalezione w ramach przeglądu systematycznego na etapie poszukiwania komparatora (patrz analiza problemu decyzyjnego), ³¹ które nie zostały ostatecznie włączone do analizy klinicznej						
Bauwens 2005 ⁵	14	bd	bd	63 (43-74)	64	-
Berger 2015 ⁶	46	bd	bd	59 (35-69)	78	-
Caimi 2015 ⁷	20	bd	bd	bd	bd	Nie analizowano z uwagi na brak danych dla pacjentów z MCL
Cohen 2001 ⁸	30	bd	bd	64 (45-81)	83	-
Czuczman 2015 ⁹	45	bd	bd	70 (48-88)	71	-
Foran 2000 ¹⁰	40	bd	bd	63 (49-83)	78	-
Forstpointer 2004 ¹¹	48	bd	bd	63 (42-77) grupa FCM, 65 (49-75) grupa R-FCM	77	-
Furtado 2015 ¹²	46	bd	bd	71 (50-83) w grupie CHOP, 69 (48-73) w grupie CHOP-bortezomib	78	-

Badanie	N	Masa ciała [kg]	Powierzchnia ciała [m ²]	Mediana wieku (zakres) [lata]	Odsetek mężczyzn [%]	Decyzja
Garbo 2009 ¹³	15	bd	bd	74 (41-81)	69	-
Igarashi 2002 ¹⁴	13	bd	bd	56 (42-73)	85	-
Kaufmann 2004 ¹⁵	16	bd	bd	67 (45-76)	bd	-
Morschhauser 2007 ¹⁶	30	bd	bd	67 (47-81)	73	-
Rigacci 2012 ¹⁷	22	bd	bd	bd	bd	Nie analizowano z uwagi na brak danych dla pacjentów z MCL
Robak 2007 ¹⁸	14	bd	bd	bd	bd	Nie analizowano z uwagi na brak danych dla pacjentów z MCL
Robinson 2008 ¹⁹	12	bd	bd	bd	bd	Nie analizowano z uwagi na brak danych dla pacjentów z MCL
Ruan 2010 ²⁰	22	bd	bd	68 (52-81)	76	-
Rummel 2005 ²¹	16	bd	bd	66 (49-81)	81	-
Rummel 2016 ²²	47	bd	bd	bd	bd	Nie analizowano z uwagi na brak danych dla pacjentów z MCL
Tam 2006 ²³	8	bd	bd	bd	bd	Nie analizowano z uwagi na brak danych dla pacjentów z MCL
Thomas 2005 ²⁴	16	bd	bd	65 (43-74)	bd	-
Wang 2008 ²⁵	29	bd	bd	63 (45-78)	83	-
Wilder 2001 ²⁶	11	bd	bd	bd	bd	Nie analizowano z uwagi na brak danych dla pacjentów z MCL
Średnia ważona dla wszystkich badań Waga: liczebność próby	-	-	-	67	76	-

Mediana wieku w populacji badania ibrutynibu Dreyling 2016 wynosiła 68 lat (rozstęp ćwiartkowy=11). Mężczyźni stanowili 74% populacji badania (dane zawarte w publikacji). Mediana wieku w badaniu jednoramiennym ibrutynibu była taka sama jak w badaniu Dreyling 2016, podczas gdy odsetek mężczyzn był nieznacznie większy w badaniu Wang 2013. Wyznaczono średnią ważoną z wszystkich wartości wymienionych

w Tab. 2 dla wieku i odsetka płci. Wyniki są zbliżone do wartości z publikacji Dreyling 2016.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę razem z modelem ekonomicznym średnia masa i powierzchnia ciała pacjentów w badaniu Dreyling 2016 wynosiła odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]. Dane przekazane przez wnioskodawcę nie zostały zamieszczone w publikacji z badania. Z tego względu podjęto próbę odnalezienia danych o średniej masie i powierzchni ciała w innych odnalezionych badaniach w populacji MCL w toku przeglądu systematycznego opisanego w analizie problemu decyzyjnego.³¹ Takich danych nie opublikowano w żadnym z badań wymienionych w Tab. 2. Jedyne wartości dla tych parametrów pochodzą z materiałów przekazanych przez wnioskodawcę dla badań ibrutynibu. Masa i powierzchnia ciała służą w modelu do oszacowania zużycia leków stosowanych w chemioterapii. Dawka ibrutynibu nie jest zależna od masy i powierzchni ciała. Oszacowane koszty komparatora będą większe w przypadku danych z badania Wang 2013 w porównaniu z badaniem Dreyling 2016. W odnalezionym opisie analizy ekonomicznej złożonej do irlandzkiej agencji HTA zamieszczono informacje o uwzględnieniu średniej powierzchni ciała na poziomie 1,88 m²,²⁷ czyli zbliżonej do wartości przyjętej na potrzeby niniejszej analizy.

Podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Dreyling 2016 w scenariuszu podstawowym, gdyż:

- dla badania Dreyling 2016 zostały opublikowane i przekazane wszystkie parametry charakteryzujące pacjentów, co zapewnia spójność źródła danych;
- badanie Dreyling 2016 jest źródłem danych o skuteczności leczenia ibrutynibu. Spójność źródła danych o skuteczności i charakterystyce pacjentów w kontekście braku polskich danych, zwiększa wiarygodność oszacowania;
- badanie Dreyling 2016 jest badaniem z włączoną największą grupą badaną, co zwiększa pewność oszacowania wartości parametrów. Większość badań to badania o relatywnie małej populacji <20 pacjentów, przez co zwiększa się ryzyko błędu selekcji pacjentów;
- dane z badania Dreyling 2016 są bardziej konserwatywne w odniesieniu do szacowania kosztu komparatora.

1.2 Interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Imbruvica® zawierającego substancję czynną ibrutynib. Lek podaje się doustnie.

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. wnioskuje o refundację preparatu Imbruvica® w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) preparat Imbruvica® stosuje się u pacjentów z MCL w dawce 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.²⁸ Dawkowanie w programie lekowym jest zgodne z opisanym w ChPL.

Zgodnie z ChPL preparatu Imbruvica® wystąpienie jakichkolwiek nowych niehematologicznych działań niepożądanych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3 , neutropenii ≥ 3 z zakażeniem lub gorączką lub toksyczności hematologicznych stopnia 4 wiąże się z tymczasowym przerwaniem leczenia. Leczenie może zostać wznowione gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub całkowicie ustąpią. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy. Zmniejszenia dawki wynikające z toksyczności uwzględniono w modelu poprzez parametr intensywności dawkowania. Intensywność dawkowania ibrutynibu została oceniona na podstawie danych z badania Dreyling 2016, podobnie jak dane o charakterystyce pacjentów oraz skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. Intensywność dawki $>90\%$ obserwowano u 89,2% pacjentów. Mediana intensywności dawki ibrutynibu wyniosła 99,85% (30,3-100).²⁹ Wartość tą wprowadzono do modelu. Informacji o intensywności dawki ibrutynibu nie zamieszczono w publikacji Wang 2013.

Głównym źródłem danych o skuteczności ibrutynibu będzie badanie randomizowane odnalezione w toku przeglądu systematycznego i włączone do analizy klinicznej dołączonej do wniosku. Jest to jedno z niewielu badań randomizowanych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego interwencji stosowanych w populacji docelowej. Pozostałe odnalezione badania to w większości badania jednoramienne o małej liczebności.³¹

1.3 Komparator

Nie istnieje jedna ścieżka terapeutyczna dla pacjenta z MCL po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia. Wybór schematu chemioterapii zależy od wielu czynników. Z tego względu w procesie wyboru komparatorów dla ibrutynibu brano pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, dostępność leków w refundacji oraz wyniki badania dotyczącego realnej praktyki klinicznej w Polsce (badanie EPIC MCL).³⁰

Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz brak dobrej jakości badań klinicznych dla proponowanych w toku powstawania wniosku komparatorów, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, wyniki badania dot. realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL, patrz aneks 7.3) oraz wskazania ekspertów klinicznych zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z tzw. *investigator's choice*, czyli „wyborem lekarza”. Jest to koncepcja, w której określa się kilka wybranych sposobów leczenia MCL, a poszczególne dla nich wyniki są uśrednione. Wydaje się, że w przypadku tak dużego rozrzutu możliwości leczenia MCL zagregowane dane o skuteczności i bezpieczeństwie w sposób możliwie najbardziej wiarygodny oddadzą rzeczywistą praktykę kliniczną.

Bardziej szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów zostało opisane w analizie decyzyjnej dołączonej do wniosku.³¹

Efektywność kosztową ibrutinibu porównano z wyborem lekarza. Wybór lekarza ma odzwierciedlać zróżnicowane ścieżki leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL.

W ramach terapii określanej mianem *investigator's choice* w badaniu Hess 2009⁴ u pacjentów zastosowano wybraną monoterapię (Tab. 3). Najczęściej wskazywane (obejmujące 65% leczonych) to dożylnie zastosowanie gemcytabiny oraz fludarabiny. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z *Advisory Board* uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych (w przypadku nawrotowego MCL efekt jest równie niezadowolający), a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji.¹

Oszacowanie kosztów terapii przeprowadzono bazując na wynikach badania EPIC MCL z uwagi na ich aktualność oraz na fakt, że odzwierciedlają polską praktykę kliniczną leczenia chorych z MCL.

Tab. 3 Porównanie struktury leków w ramieniu wyboru lekarza w badaniu Hess 2009⁴ i w praktyce klinicznej w Polsce.³⁰

Wybór lekarza: badanie Hess 2009		[Redacted]	
Lek	Odsetek pacjentów	[Redacted]	[Redacted]
Gemcytabina	42%	[Redacted]	[Redacted]
Fludarabina dożylna	23%	[Redacted]	[Redacted]
Fludarabina doustna	4%	[Redacted]	[Redacted]
Chlorambucyl	6%	[Redacted]	[Redacted]
Kladrybina	6%	[Redacted]	[Redacted]
Etopozyd	6%	[Redacted]	[Redacted]
Cyklofosfamid	4%	[Redacted]	[Redacted]
Talidomid	4%	[Redacted]	[Redacted]
Winblastyna	4%	[Redacted]	[Redacted]
Alemtuzumab	2%	[Redacted]	[Redacted]

Wybór lekarza: badanie Hess 2009		[REDACTED]	
Lek	Odsetek pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]
Lenalidomid	2%	[REDACTED]	[REDACTED]

1.4 Wyniki analizy

Zostanie wykonana analiza kosztów-użyteczności. Stąd też wyniki analizy zostaną przedstawione w postaci:

- kosztów leczenia;
- kosztów inkrementalnych leczenia;
- QALY;
- inkrementalnych QALY;
- wskaźnika ICUR.

Uzasadnienie wyboru techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.1.

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR). Wybrano ten typ analizy z uwagi na wpływ stosowanej terapii na przeżycie całkowite, ale również przeżycie wolne od progresji choroby. Brak progresji choroby wiąże się z lepszą użytecznością w porównaniu ze stanem po progresji.^{49,90}

2.2 Perspektywa analizy

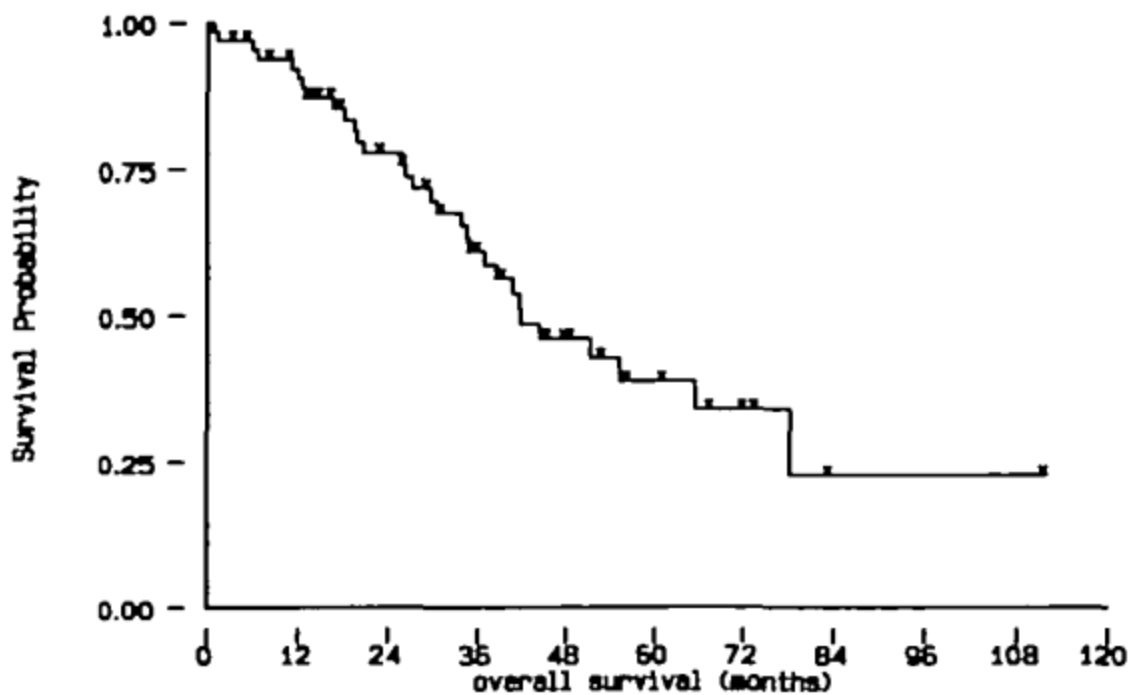
Zgodnie z minimalnymi wymaganiami³² analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Zidentyfikowane koszty ponoszone przez pacjenta dotyczyły leków stosowanych w ramach chemioterapii znajdujących się na wykazie leków dostępnych w aptece, działań niepożądanych oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

2.3 Horyzont czasowy

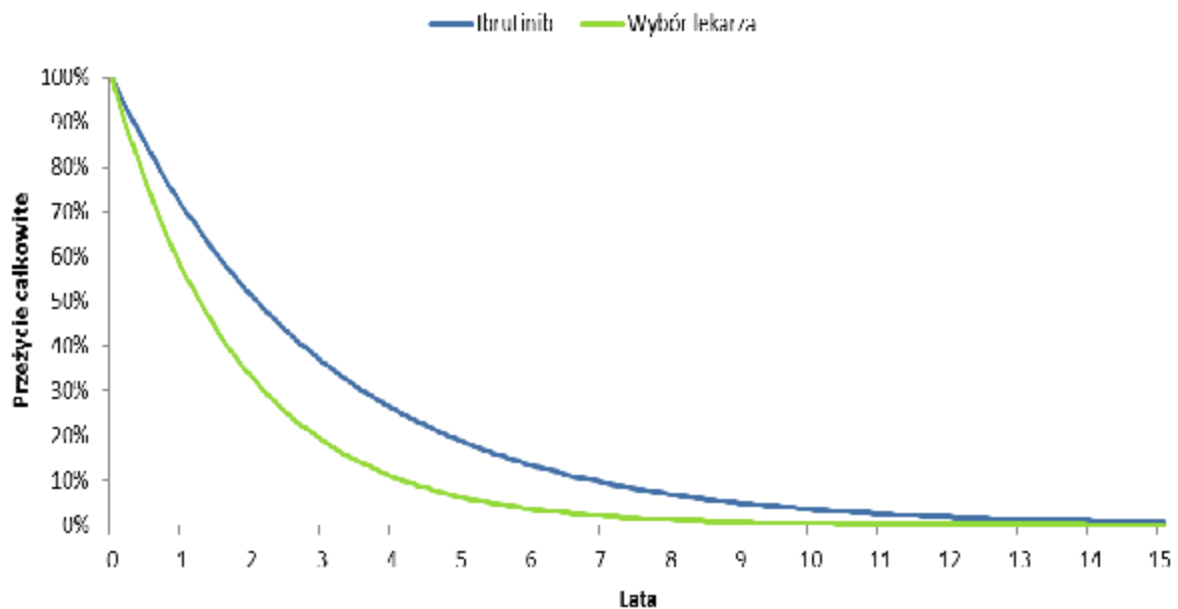
Analizę wykonano w 15-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada horyzontowi dożywnotniemu. Horyzont ten pozwala na obserwację kosztów i efektów do zgonu pacjentów (Ryc. 2). Krzywa przeżycia pacjentów z MCL została przedstawiona na Ryc. 1. Ibrutinib poprawia przeżycie pacjentów tym samym horyzont 15-letni wydaje się odzwierciedlać horyzont dożywnotni.

Ryc. 1 Przeżycie całkowite pacjentów z rozpoznaniem MCL za Zucca 1995.³³



W ramach analizy wrażliwości skrócono horyzont analizy do 10 lat.

Ryc. 2 Krzywa przeżycia całkowitego z modelu dla ibrutinibu i wyboru lekarza.



2.4 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez wnioskodawcę. Jest to model globalny, w którym domyślnie przyjęto dane wejściowe i założenia dla Holandii.

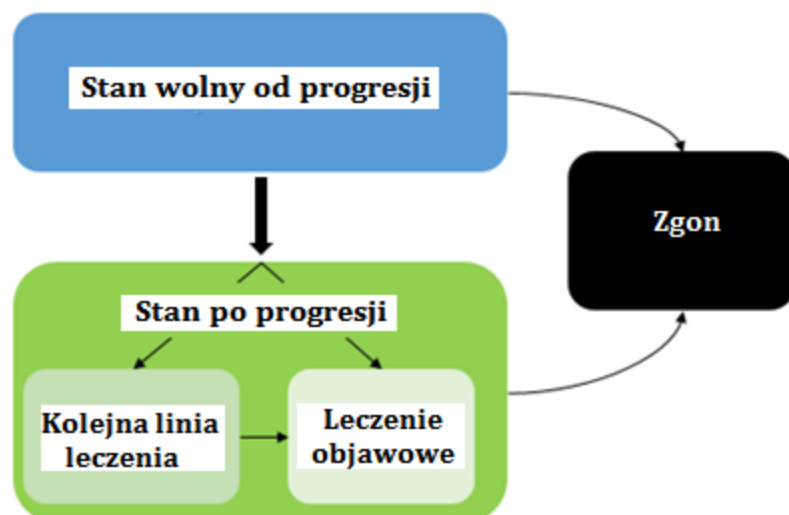
Model zaadaptowano na potrzeby polskiej analizy wprowadzając, o ile to możliwe, dane wejściowe charakterystyczne dla polskiej praktyki klinicznej leczenia pacjentów z MCL.

Horyzont analizy został podzielony na 4-tygodniowe cykle. Długość cykli odpowiada długości cykli schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu MCL (28 dni): ESHAP, bendamustyny, gemcytabiny.

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:
 - brak odpowiedzi na leczenie;
 - odpowiedź na leczenie;
- w obrębie stanu po progresji wyróżniono:
 - terapię kolejną linią leczenia;
 - leczenie objawowe.

Ryc. 3 Struktura modelu.



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. Zgodnie z wynikami ankiety wśród ekspertów klinicznych takie zróżnicowanie jest uzasadnione z uwagi na zależność zużycia zasobów medycznych od wystąpienia odpowiedzi na leczenie (patrz 7.8). Wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie miało wpływu na użyteczność stanu zdrowia zgodnie z

wynikami analizy pomiarów użyteczności w badaniu Dreyling 2016 (patrz szczegóły w 7.9).

Ze stanu przed progresją pacjenci mogą przejść do stanu po progresji i rozpocząć kolejną linię leczenia lub leczenie objawowe. Wystąpienie progresji u pacjenta na kolejnej linii leczenia skutkuje przejściem do stanu leczenia 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 przewlekłej białaczce limfocytowej (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 były akceptowane przez agencje HTA. Modele wykorzystujące AUC wymagają prawie całkowitych krzywych przeżycia dla OS. Takie dane nie były dostępne dla interwencji ocenionych w niniejszej analizie. Krzywe OS z badań klinicznych rzadko są zebrane dla wszystkich pacjentów z badania w odpowiednio długim horyzoncie czasowym. Stąd też konieczna była ekstrapolacja wyników badań na pozostały horyzont czasowy modelu.

Model zastosowany w niniejszej analizie wykorzystuje model AUC, ale ze śledzeniem czasu przebywania w stanie po progresji. Przypisanie pacjenta do stanu jest zgodne z metodą dzielenia przeżycia, w której pola pod krzywą PFS i OS są wykorzystywane do kalkulacji odsetka pacjentów w stanach zdrowia w danym punkcie czasowym. Podejście to nie wymaga szacowania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia. Odsetek pacjentów w danym stanie zdrowia jest kalkulowany poprzez odejmowanie wartości z krzywych. Rozwiązanie to jest powszechnie stosowane do szacowania odsetka pacjentów w stanie PFS, po progresji oraz po zgonie w modelach dla chorób onkologicznych. Takie podejście zostało wykorzystane np. w modelu złożonym do NICE dla ofatumumabu (CLL).³⁴

Uwzględnienie w modelu dodatkowej linii leczenia oraz alternatywnego podejścia w szacowaniu OS (OS jako suma PFS i PPS) wymagało wprowadzenia śledzenia stanu po progresji. Śledzenie było niezbędne do prawidłowego określenia czasu na leczeniu, kosztów i użyteczności dla kolejnej linii leczenia oraz do zmiany założeń dotyczących modelowania PPS. Odsetek pacjentów przechodzących do stanu po progresji (tj. pacjenci, u których wystąpiła progresja, ale nie umarli w stanie PFS) w każdym cyklu jest śledzony wraz z informacją o cyklu, w którym wystąpiło przejście do stanu po progresji.

Sposób modelowania został określony biorąc pod uwagę sposób postępowania i ścieżkę leczenia pacjentów z MCL. Model zbudowano tak by umożliwiał uwzględnienie występowania zdarzeń mających wpływ na koszty i użyteczności w przebiegu leczenia pacjentów z MCL. Dodatkowo podczas budowy modelu brano pod uwagę dostępność danych z badań klinicznych umożliwiających sparametryzowanie modelu. Model

umożliwia analizę stanu z odpowiedzią na leczenie ze zróżnicowaniem odpowiedzi na całkowitą i częściową. Zróżnicowanie odpowiedzi na całkowitą i częściową pozwala na zróżnicowanie kosztów. Zgodnie z wynikami ankiety wśród ekspertów klinicznych takie zróżnicowanie jest uzasadnione z uwagi na zależność zużycia zasobów medycznych od poziomu odpowiedzi na leczenie (patrz 7.8).

Uwzględnienie w modelu kolejnej linii leczenia po ibrutinibie i komparatorach wynika z faktu stosowania u pacjentów z MCL wielu linii leczenia. Przeżycie całkowite rzadko dotyczy jednej linii leczenia, gdyż pacjenci po niepowodzeniu terapii często rozpoczynają leczenie kolejną. Dodatkowo we wnioskach składanych do agencji HTA są preferowane modele uwzględniające kilka linii leczenia. 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, gdyż do badania włączono w większości pacjentów stosujących wcześniej kilka terapii. Prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego OS zmniejsza się dla kolejnych linii. Dodatkowo nie zidentyfikowano danych umożliwiających zmianę tego założenia dla przeżycia po progresji (na ibrutinibie lub komparatorze).

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

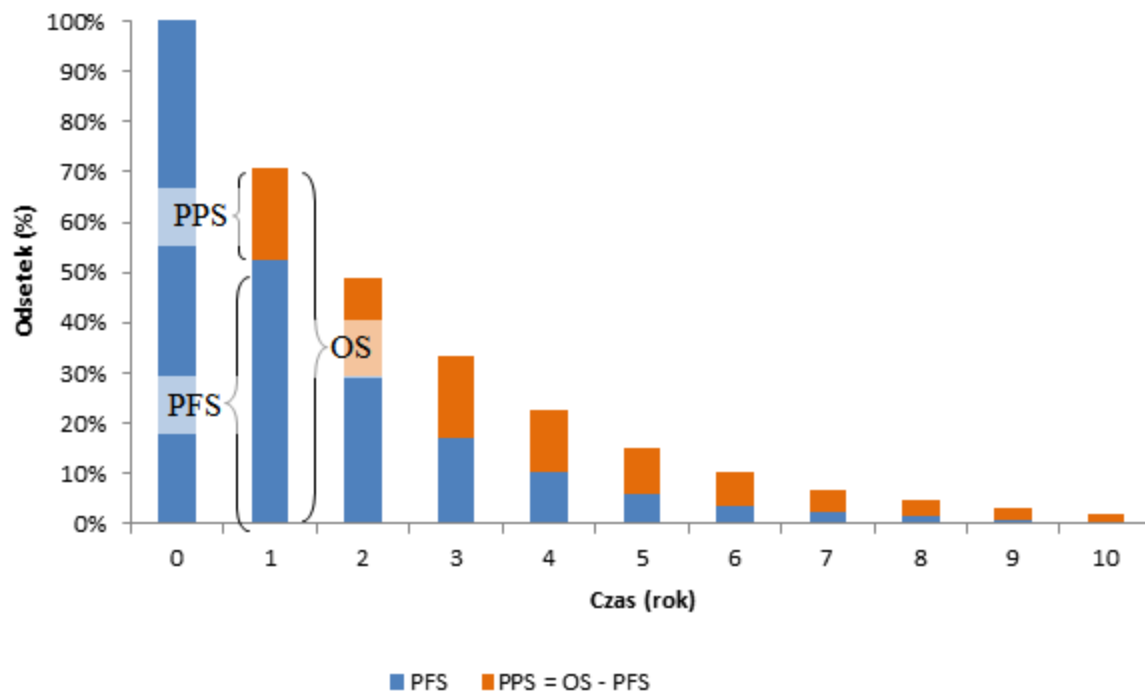
Oszacowanie OS w modelu było możliwe dwoma metodami:

- bezpośrednio z krzywej OS;
- jako suma PFS i PPS.

Szacowanie bezpośrednio z krzywej OS.

Model kalkuluje odsetek pacjentów w stanie PFS oraz pacjentów żyjących dla każdego cyklu na podstawie funkcji krzywej PFS i OS. Następnie odsetek pacjentów w stanie po progresji jest oszacowany jako odsetek żyjących minus odsetek pacjentów w stanie PFS. Odsetek pacjentów, którzy znajdują się w stanie zgon szacowany jest jako 1 minus odsetek żyjących.

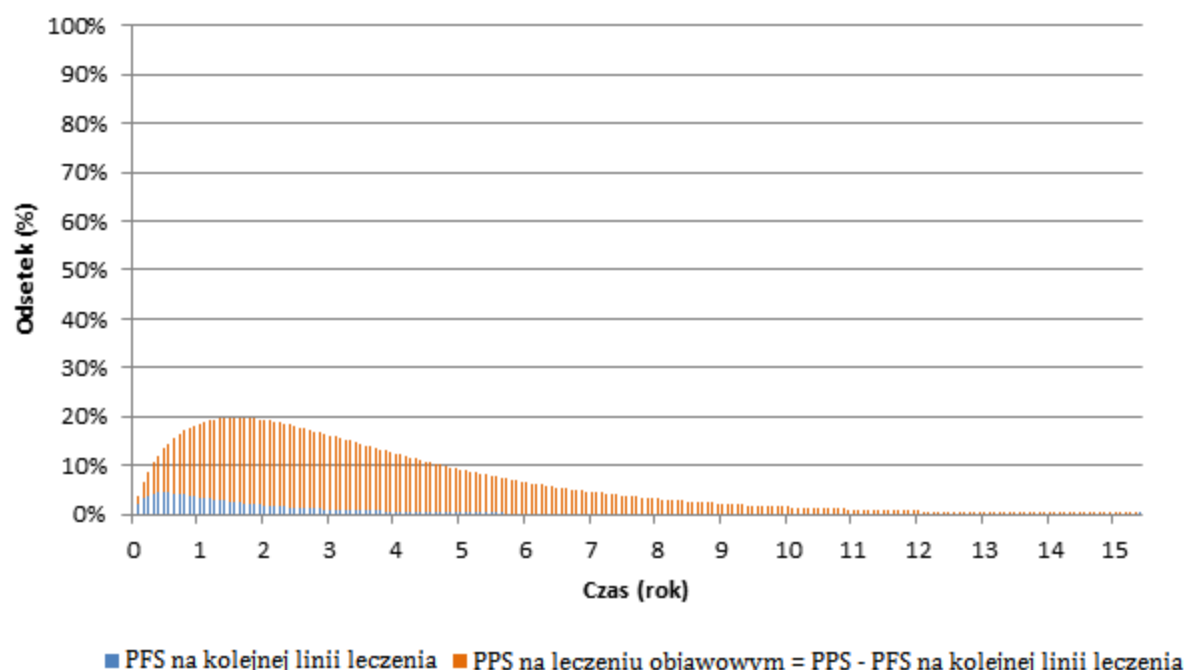
Ryc. 4 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania przez model odsetka pacjentów w danym stanie zdrowia.



Stan PPS składa się z dwóch wykluczających się stanów, tj. PFS na kolejnej linii leczenia oraz leczenie objawowe. W każdym cyklu modelu pewien odsetek pacjentów opuszcza stan PFS z powodu progresji lub zgonu. Wykorzystując informację o ryzyku zgonu w stanie PFS szacowany jest odsetek pacjentów z progresją w danym cyklu. Odsetek ten następnie jest dzielony między stan PFS na kolejnej linii leczenia i leczenie objawowe. Następnie odsetek pacjentów z PFS na kolejnej linii leczenia jest szacowany poprzez śledzenie występowania progresji w tej grupie. Dzielenie przeżycia (ang. *survival partition*) zostało zastosowane do kalkulacji odsetka pacjentów stosujących leczenie objawowe w każdym cyklu, tj. odsetek pacjentów w stanie PPS minus odsetek pacjentów w stanie PFS na kolejnej linii leczenia.

Należy mieć na uwadze, że ryzyko zgonu w czasie PFS jest wykorzystywane tylko do oszacowania odsetka pacjentów z progresją w danym cyklu. Odsetek nieżyjących pacjentów jest kalkulowany jako 1 minus OS, co pozwala uwzględnić zgony przed i po progresji.

Ryc. 5 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania odsetka pacjentów z leczeniem objawowym po wystąpieniu progresji z różnicy między PPS a PFS na kolejnej linii leczenia.



Alternatywna metoda szacowania OS

Alternatywna metoda szacowania OS zakłada, że OS będzie kalkulowany jako suma odsetka pacjentów z PFS i PPS. Odsetek pacjentów z PFS jest szacowany tak samo jak w metodzie opisanej poprzednio. Inaczej natomiast jest szacowany odsetek pacjentów w stanie PPS. W alternatywnej metodzie szacowania OS przeżycie po progresji kalkulowane jest bezpośrednio z krzywej dla każdej kohorty, u której wystąpiła progresja. Tym samym dla każdej kohorty w danym cyklu modelu szacowany jest odsetek pacjentów żyjących. Suma odsetków wszystkich kohort po progresji będzie stanowiła wartość PPS w danym cyklu modelu. Odsetek pacjentów, którzy zmarli jest szacowany jako odsetek zgonów w czasie PFS oraz odsetek zgonów w czasie PPS.

Tab. 4 Przykład ilustrujący sposób szacowania odsetka pacjentów w stanie PPS dla alternatywnej metody szacowania OS.

Cykl	Odsetek z progresją	Odsetek pacjentów żyjących dla każdej kolejnej kohorty pacjentów, u których wystąpiła wcześniej progresja.							
		Kohorta 1	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 4	Kohorta 5	Kohorta 6	Kohorta 7	Kohorta 8
1	5,7%	2,06%	1,53%	1,13%	0,83%	0,60%	0,44%	0,32%	0,24%
2	4,7%	0,00%	1,69%	1,25%	0,92%	0,68%	0,50%	0,36%	0,26%
3	4,2%	0,00%	0,00%	1,52%	1,13%	0,83%	0,61%	0,45%	0,33%
4	3,9%	0,00%	0,00%	0,00%	1,39%	1,03%	0,76%	0,56%	0,41%
5	3,6%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,29%	0,96%	0,71%	0,52%
6	3,4%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,21%	0,90%	0,66%
7	3,2%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,13%	0,84%
8	3,0%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,06%
PPS (suma)		2,06%	3,22%	3,90%	4,27%	4,44%	4,47%	4,42%	4,31%

Takie samo podejście jak dla PPS zostało zastosowane do oszacowania odsetka pacjentów w stanie PFS na kolejnej linii leczenia oraz na leczeniu objawowym.

2.5 Dostępność danych

W tym rozdziale podsumowano dostępność danych dla ocenianych interwencji.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy klinicznej badania³⁵:

- ibrutynibu:
 - 1 badanie randomizowane porównujące ibrutynib z temsyrolimusem (Dreyling 2016);
 - 1 badanie prospektywne ibrutynibu bez grupy kontrolnej (Wang 2013)³ oraz wyniki z dłuższego okresu obserwacyjnego tego badania;³⁶
- dla wyboru lekarza:
 - 1 badanie randomizowane umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z ibrutynibem (Hess 2009)⁴.

Odnalezione badania pozwalają na wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną interwencję - temsyrolimus. Nie odnaleziono innych danych, które pozwoliłyby porównać ibrutynib z innym stosowanym w Polsce schematem leczenia pacjentów z MCL (szczegóły wyszukiwania w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego).³¹

W celu zbadania heterogeniczności badań i oceny wpływu tej heterogeniczności na wyniki porównania pośredniego przeanalizowano metodykę badań Dreyling 2016 i Hess 2009. Wyniki porównania zamieszczono w Tab. 7.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania wydają się zbliżone. Odsetek pacjentów z ≥ 3 wcześniejszymi liniami leczenia, odsetek z III, IV stopniem jest zbliżony. Mediana wieku jest zbliżona w badaniu Dreyling 2016 i badaniu Hess 2009. Nie zidentyfikowano znaczących różnic w rokowaniu pacjentów pomiędzy badaniem Dreyling 2016 a Hess 2009.

Schemat dawkowania temsyrolimusu nie różnił się pomiędzy badaniami.

W ocenie analityka występujące nieznaczne różnice pomiędzy badaniami pozwalają na wykonanie porównania pośredniego.

Sposób oceny odpowiedzi na leczenie różnił się pomiędzy badaniami. Różnica wynikała ze zmieniających się wytycznych klinicznych wykonywania takiej oceny. W obu badaniach włączonych do przeglądu systematycznego ocenę odpowiedzi na leczenie określano w oparciu o kryteria opracowane przez *International Working Group* dla chłoniaków nieziarniczych, znane jako kryteria Cheson'a. W starszym badaniu - Hess 2009 - brano pod uwagę wytyczne z 1999 roku (*Cheson 1999*), natomiast w badaniu Dreyling 2016 uwzględniano zaktualizowane opracowanie z roku 2007 (*Cheson 2007*). Warto ponadto zaznaczyć, iż obecnie aktualne wytyczne oceny odpowiedzi na leczenie pochodzą z ustaleń grupy ekspertów z Lugano z 2014 roku (*Cheson 2014*^{37,38}).

Zasadnicza różnica między kryteriami oceny z 1999 roku a kryteriami z roku 2007 dotyczy określania chorobowych zmian mierzalnych i wiąże się z wprowadzeniem standardu oceny zajęcia węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe w oparciu o wyniki badań wykonywanych metodą PET-CT. Według wytycznych z 1999 roku odpowiedź na leczenie klasyfikowano na podstawie zmniejszenia rozmiarów zajętych przed leczeniem węzłów chłonnych. W kolejnych latach natomiast, po wprowadzeniu powszechnego zastosowania diagnostycznej metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (CT), rozległość zajętych przez komórki nowotworowe obszarów określano na podstawie wyniku PET-CT (+/-), wskazującego zajęcie danego obszaru na podstawie jego podatności na podawaną podczas badania fluorodeoksyglukozę (FDG). Ponadto rozwój takich metod diagnostycznych jak immunohistochemia czy cytometria przepływowa umożliwił ocenę zajęcia szpiku kostnego. Według wytycznych z 1999 roku, jeśli na podstawie oceny morfologicznej nie można było określić ustąpienia nacieku szpiku, wówczas w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie w zakresie węzłów chłonnych oraz śledziony i wątroby wynik określano jako odpowiedź całkowita niepotwierdzona (CRu). Według wytycznych z 2007 roku nowe metody diagnostyczne umożliwiły prawidłową ocenę szpiku kostnego, w wyniku czego zrezygnowano z określania odpowiedzi na leczenie jako CRu.

Szczegółowe zestawienie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tab. 6 (*Cheson 1999*) oraz w Tab. 5 (*Cheson 2007*). Na szaro oznakowano pola, w których dokonano aktualizacji w 2007 roku.

Tab. 5 Zestawienie kryteriów oceny wyników zdrowotnych (odpowiedzi na leczenie, progresji choroby) wykorzystywanych w badaniu Dreyling 2016 wg Cheson 2007.^{39,41}

Odpowiedź	Kryteria	Węzły chłonne	Śledzioma, wątroba	Szpik kostny
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby.	Chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — dopuszczalna masa każdej wielkości, jeśli PET(-); Zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja do prawidłowej wielkości w KT.	Niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych.	Ustąpienie nacieku; jeśli nie można określić na podstawie oceny morfologicznej, wymagane ujemne badanie immunohistochemiczne.
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 największych zmian chorobowych; chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — ≥ 1 zmiana PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja zmian w KT	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziony.	Bez znaczenia, jeśli dodatni wynik przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek.
Choroba stabilna (SD)	Brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby.	chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych i brak nowych zmian w PET lub KT zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — brak zmian w rozmiarach tych ognisk chorobowych w KT		
Nawrót lub progresja choroby (PD)	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian.	Pojawienie się nowej zmiany lub zmian o wielkości $> 1,5$ cm w jakimkolwiek wymiarze; zwiększenie o $\geq 50\%$ SPD w więcej niż 1 węzle chłonnym lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w najdłuższym wymiarze uprzednio zajętego węzła chłonnego o wielkości > 1 cm w osi krótkiej przed leczeniem. Zmiany są PET(+) w chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem.	Zwiększenie o $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych.	Nowe lub ponowne zajęcie.

CR – całkowita remisja; FDG – fluorodeoksyglukoza; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; PR – częściowa remisja; SD – stabilizacja choroby; SPD – suma wymiarów zmian naciekowych; KT – tomografia komputerowa

Tab. 6 Zestawienie kryteriów oceny wyników zdrowotnych (odpowiedzi na leczenie, progresji choroby) wykorzystywanych w badaniu Hess 2009⁴ wg Cheson 1999.^{40,42}

Odpowiedź	Definicja	Węzły chłonne	Śledziona, wątroba	Szpik kostny
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby.	Zmniejszenie wszystkich zajętych węzłów chłonnych do normalnych rozmiarów ($\leq 1,5$ cm w najszerszym wymiarze poprzecznym [GTD] dla węzłów $> 1,5$ cm przed leczeniem). Upřednio zajęte węzły o rozmiarach w zakresie 1,1-1,5 cm GTD przed leczeniem powinny zmniejszyć się do rozmiaru ≤ 1 cm po leczeniu lub zanotować spadek w zakresie SPD (suma wymiarów zmian naciekowych) większy niż 75%.	Niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych.	Ustąpienie nacieku.*
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ w zakresie SPD 6 największych zajętych węzłów chłonnych. Brak powiększenia innych węzłów, wątroby lub śledziony.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziony.	Bez znaczenia, jeśli dodatni wynik przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek.
Choroba stabilna (SD)	Brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby.			
Nawrót lub progresja choroby (PD)	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian.	Pojawienie się nowych zmian chorobowych $> 1,5$ cm w dowolnym wymiarze, wzrost o co najmniej 50% SPD więcej niż jednego węzła lub wzrost o 50% największego wymiaru węzła, którego przed leczeniem długość wzdłuż krótkiej osi była większa niż 1 cm.	Zwiększenie o $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych.	Nowe lub ponowne zajęcie.

Tab. 7 Porównanie badań Dreyling 2016 i Hess 2009.⁴

	Parametr	Dreyling 2016		Hess 2009	
		Ibrutynib	Temsyrolimus	Temsyrolimus 175/75mg	Wybór lekarza
Populacja	Mediana wieku (zakres)	67 (39-84)	67(37-88)	68 (44-87)	65 (39-88)
	Pacjenci ≥ 65 . r.ż.(%)	86 (61,9%)	87 (61,7%)	Nie raportowano	Nie raportowano
	Stopień histologiczny: blastoid	16 (11,5%)	17 (12,1%)	0 (0%)	4 (7%)
	Mediana wcześniejszych terapii (zakres)	2 (1-9)	2 (1-9)	3 (2-7)	4 (2-7)
	Pacjenci z ≥ 3 wcześniejszymi terapiami (%)	44 (31,7%)	48 (34,0%)	19 (35%)	15 (28%)
	Pacjenci z „bulky disease” ≥ 5 cm (%)	74 (53,6%)	75 (53,2%)	Nie raportowano	Nie raportowano
	Pacjenci z opornością (%)	36 (25,9%)	47 (33,3%)	Nie raportowano	Nie raportowano
	Stopień I lub II (%) zaawansowania choroby Ann Arbor	10 (7,2%)	7 (4,9%)	0 (0%)	3 (6%)
	Stopień III lub IV (%) zaawansowania choroby Ann Arbor	129 (92,8%)	134 (95%)	54 (100%)	51 (94%)

	Parametr	Dreyling 2016		Hess 2009	
		Ibrutinib	Temsyrolimus	Temsyrolimus 175/75mg	Wybór lekarza
Interwencja		Ibrutinib, 560 mg/dzień		Temsyrolimus 175mg na tydzień przez 3 tygodnie, następnie 75 mg tygodniowo do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	
Komparator			Temsyrolimus 175mg w 1., 8., 15. dniu 1 cyklu, następnie 75 mg w dniu 1., 8., 15. każdego następnego cyklu 21-dniowego		Monoterapia lekiem wybranym przez lekarza: gemcytabina (42%), fludarabina dożylna (23%), fludarabina doustna (4%), chlorambucyl (6%), kladrybina (6%), etopozyd (6%), cyklofosfamid (4%), talidomid (4%), winblastyna (4%), alemtuzumab (2%), lenalidomid (2%)
Wyniki	ORR w ocenie niezależnej komisji	72%	40%	22%	2%
	ORR w ocenie badacza	77%	46%	bd	bd

	Parametr	Dreyling 2016		Hess 2009	
		Ibrutynib	Temsirolimus	Temsirolimus 175/75mg	Wybór lekarza
	Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji	14,6 miesiąca	6,2 miesiąca	4,8 miesiąca	1,9 miesiąca
	Mediana PFS w ocenie badacza	15,6 miesiąca	6,2 miesiąca	4,8 miesiąca	1,8 miesiąca
	Mediana OS	Nie osiągnięto	21,3 miesiąca	11,1 miesiąca (2007)	9,5 miesiąca (2007)
				12,8 miesiąca (2008)	9,7 miesiąca (2008)
	Sposób oceny wyników zdrowotnych	Wg Cheson 2007		Wg Cheson 1999	
Projekt badania	N	139	141	54	54
	Metodyka badania	RCT, faza III		RCT, faza III	
		Mediana okresu obserwacyjnego 20,2 miesiąca		Brak danych	
Kwalifikacja do badania	Kryteria włączenia: - diagnoza MCL potwierdzona oceną morfologiczną oraz ekspresją cykliny D1 w powiązaniu z markerem limfocytów B - przynajmniej jedna wcześniejsza terapia zawierająca rytuksymab (monoterapia lub schemat) - udokumentowany nawrót lub progresja po ostatnim zastosowanym leczeniu		Kryteria włączenia: - diagnoza MCL potwierdzona histologicznie, poprzez immunofenotypowanie oraz analizę ekspresji cykliny D1 - aktywne MCL wymagające terapii po 2 do 7 w wcześniejszy terapii - zastosowanie w uprzedniej terapii: środka alkilującego, antracykliny i rytuksymabu oraz możliwe wykonanie wcześniejszej przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych;		

Parametr	Dreyling 2016		Hess 2009	
	Ibrutinib	Temsyrolimus	Temsyrolimus 175/75mg	Wybór lekarza
	<ul style="list-style-type: none"> - ECOG 0 lub 1 - absolutna liczba neutrofilii ≥ 1000/mikrolitr - liczba płytek krwi $\geq 75000/\mu\text{l}$ lub $\geq 50000/\mu\text{l}$, jeśli zajęty szpik kostny 		<ul style="list-style-type: none"> - wynik w skali Karnofsky ≥ 60; - mierzalna zmiana; - brak istotnej niewydolności narządów wewnętrznych i szpiku; - przewidywany czas życia przynajmniej 3 miesiące; - absolutna liczba neutrofilii ≥ 1000/mikrolitr; - liczba płytek krwi $\geq 75000/\mu\text{l}$ lub $\geq 50000/\mu\text{l}$, jeśli zajęty szpik kostny 	
	<p>Kryteria wyłączenia z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chłoniak centralnego układu nerwowego, HIV, zapalenie wątroby typu B lub C, leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 3 tygodni, poważna operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni - pacjenci wymagający warfaryny lub mocnych inhibitorów CYP3A4/5 		<p>Kryteria wyłączenia z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywny chłoniak centralnego układu nerwowego, HIV, zapalenie wątroby typu B lub C, leczenie przeciwnowotworowe lub poważna operacja w ciągu 3 ostatnich tygodni 	

2.6 Prawdopodobieństwo zdarzeń

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach (Dreyling 2016, Hess 2009) było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. W obu badaniach ten punkt końcowy oceniany był przez niezależną komisję. W badaniu Dreyling 2016 kryterium progresji choroby określano na podstawie wytycznych *Cheson 2007*⁴¹, natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie *Cheson 1999*⁴² (patrz Tab. 5 oraz Tab. 6). Przeżycie wolne od progresji, oceniane przez badaczy, stanowiło jeden z drugorzędowych punktów końcowych badania Hess 2009.

Drugorzędowe punkty końcowe w obu badaniach włączonych do przeglądu to ocena częstości odpowiedzi (ang. *overall/objective response rate*, ORR) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Ocena częstości odpowiedzi definiowana jest jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. *partial response*, PR) w badaniu Dreyling 2016, oraz jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete*), całkowitej niepotwierdzonej (ang. *complete unconfirmed*) lub częściowej (ang. *partial*) odpowiedzi w badaniu Hess 2009. Kryteria odpowiedzi określano na podstawie odpowiednio *Cheson 2007* oraz *Cheson 1999*. Przeżycie całkowite definiowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

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;
- ryzyko zgonu w okresie wolnym od progresji;
- przeżycie wolne od progresji (PFS) dla kolejnej linii leczenia;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową;
- odsetek pacjentów, który rozpocznie kolejną linię leczenia.

W rozdziale tym opisano źródła danych, przyjęte wartości i założenia dla wymienionych wyżej parametrów. Podsumowanie założeń zamieszczono w Tab. 8

Tab. 8 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 wolnym od progresji	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym	Iloraz ryzyk (HR) uzyskany poprzez wykonanie porównania pośredniego między ibrutinibem a wyborem lekarza przez temsylolimus	Krzywa ekstrapolowana dla ibrutinibu zgodnie z rozkładem log-normalnym	Rozkład wykładniczy jest akceptowany do modelowania w chorobach nowotworowych oraz zapewnia konserwatywne oszacowanie względem odległych wyników. Naiwne porównanie ibrutinibu z komparatorami nie jest zalecane z uwagi na różnice w charakterystyce populacji badań. Nie zidentyfikowano znaczącej heterogeniczności pomiędzy badaniami Hess 2009 i Dreyling 2016, co umożliwia wykonanie porównania pośredniego.
	Czas na leczeniu	Do określenia kosztu terapii	Leczenie do wystąpienia progresji	Zgodnie z PFS lub do maksymalnego czasu leczenia dla schematów chemioterapii	Brak	Czas na leczeniu jest prawie identyczny jak czas wolny od progresji. Tylko kilku pacjentów zaprzestało leczenia przed wystąpieniem progresji. Przyjęte założenie pozwala uprościć model, a przez to zwiększyć jego przejrzystość bez istotnego wpływu na wyniki modelowania. Warunek leczenia do wystąpienia progresji jest zgodny z treścią programu lekowego.
	Ryzyko zgonu podczas PFS	Wykorzystano by pacjenci, którzy zmarli przed wystąpieniem progresji nie zostali uwzględnieni w stanie po progresji w kolejnych cyklach modelu	Stały hazard został oszacowany na podstawie danych z ramienia ibrutinibu badania Dreyling 2016 Ryzyko dla komparatora takie samo jak dla ibrutinibu		Brak	W badaniu Hess 2009 nie zamieszczono informacji o liczbie zgonów w czasie wolnym od progresji

Stan zdrowia	Parametr wejściowy	Sposób wykorzystania parametru w modelu	Ibrutinib	Komparatory	Alternatywne założenie	Uzasadnienie
PPS	PPS	Scenariusz podstawowy: wykorzystano do określenia czasu od progresji do zgonu. PFS uzyskano z różnicy między OS a PFS	OS modelowano zgodnie z rozkładem wykładniczym	HR wyboru lekarza vs ibrutinib na podstawie wyników porównania pośredniego	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem log-normalnym	Rozkład wykładniczy jest akceptowany do modelowania w chorobach nowotworowych oraz zapewnia konserwatywne oszacowanie względem odległych wyników
		Alternatywnie: PFS może być wykorzystane do oszacowania OS, tj. OS=PFS+PPS	Założono, że PFS jest takie samo dla ibrutinibu i komparatorów. PFS oszacowano na podstawie danych o PFS z ramienia ibrutinibu badania Dreyling 2016. Dane z badania ekstrapolowano zgodnie z rozkładem wykładniczym.		Brak	Zastosowane rozwiązanie daje możliwość porównania wyników analizy przy wykorzystaniu innej metody szacowania przeżycia pacjentów
	% otrzymujących kolejne leczenie	Prawdopodobieństwo stosowania kolejnej linii leczenia po ibrutinibie lub komparatorze wykorzystano do uwzględnienia sposobu postępowania z pacjentem po progresji	Zgodnie z wynikami badania Dreyling 2016	Zgodnie z wynikami badania EPIC MCL	Odsetek dla komparatora jak w ramieniu temsyrolimusu badania Dreyling 2016	Badanie EPIC uznano za najbardziej wiarygodne do oceny odsetka pacjentów wymagających kolejnej linii leczenia po komparatorze. Badanie EPIC nie pozwala na określenia odsetka pacjentów korzystającej z kolejnej linii leczenia po ibrutinibie. Za najlepsze źródło danych dla ibrutinibu uznano badanie Dreyling 2016
	PFS dla kolejnej linii leczenia	Wykorzystano do oceny czasu pozostawania na kolejnej linii leczenia	Założono, że PFS kolejnej linii leczenia będzie takie samo jak PFS dla wyboru lekarza z badania Hess 2009. ⁴		Brak	Dane dla terapii wybranej przez lekarza zapewnia wyniki odpowiadające złożonej strukturze kolejnej linii leczenia. Nie zidentyfikowano danych lepszej jakości

2.6.1 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla ibrutynibu zostało określone na podstawie danych z badania Dreyling 2016.^{2,43} Wyniki z najdłuższego okresu obserwacyjnego nie pozwalają na określenie przebiegu pełnej krzywej PFS. W momencie analizy danych pewien odsetek pacjentów z badania nie doświadczył progresji. Do modelowania wszystkich pacjentów z modelowanej kohorty niezbędna była ekstrapolacja danych. Jest to często stosowana technika z uwagi na relatywnie krótki okres obserwacyjny badań klinicznych w porównaniu do długich horyzontów analiz ekonomicznych. Metodę ekstrapolacji szczegółowo opisano w kolejnym rozdziale.

Dodatkowe parametry dotyczące okresu bez progresji choroby to odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz ryzyko zgonu w okresie przed progresją choroby.

2.6.1.1 PFS

Do danych dla PFS pacjentów z ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016 dopasowano krzywe parametryczne o rozkładzie wykładniczym, Weibulla, log-normalnym oraz log-logistycznym. Metodę dopasowania krzywych opisano w aneksie 7.6. Jakość dopasowania została oceniona na podstawie kryteriów statystycznych:

- kryterium informacyjnego Akaikego (AIC, ang. *Akaike information criteria*);
- Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, ang. *Bayesian information criteria*).

Obie metody statystycznej oceny (AIC, BIC) są polecane w wytycznych *Decision Support Unit* w procesie oceny stopnia dopasowania krzywych parametrycznych. Im mniejsza wartość parametru AIC i BIC tym dopasowanie krzywej do danych jest lepsze. Ponadto w ocenie stopnia dopasowania krzywej do danych brano pod uwagę ocenę wizualną zbieżności ekstrapolowanej krzywej z krzywą empiryczną oraz kliniczne prawdopodobieństwo przebiegu ekstrapolowanej krzywej w końcowym okresie horyzontu czasowego analizy.

Kryteria statystyczne AIC i BIC wskazują, że rozkład log-normalny jest najlepiej dopasowany do danych dla PFS (Tab. 9). Aczkolwiek wartości AIC i BIC dla innych rozkładów są zbliżone.

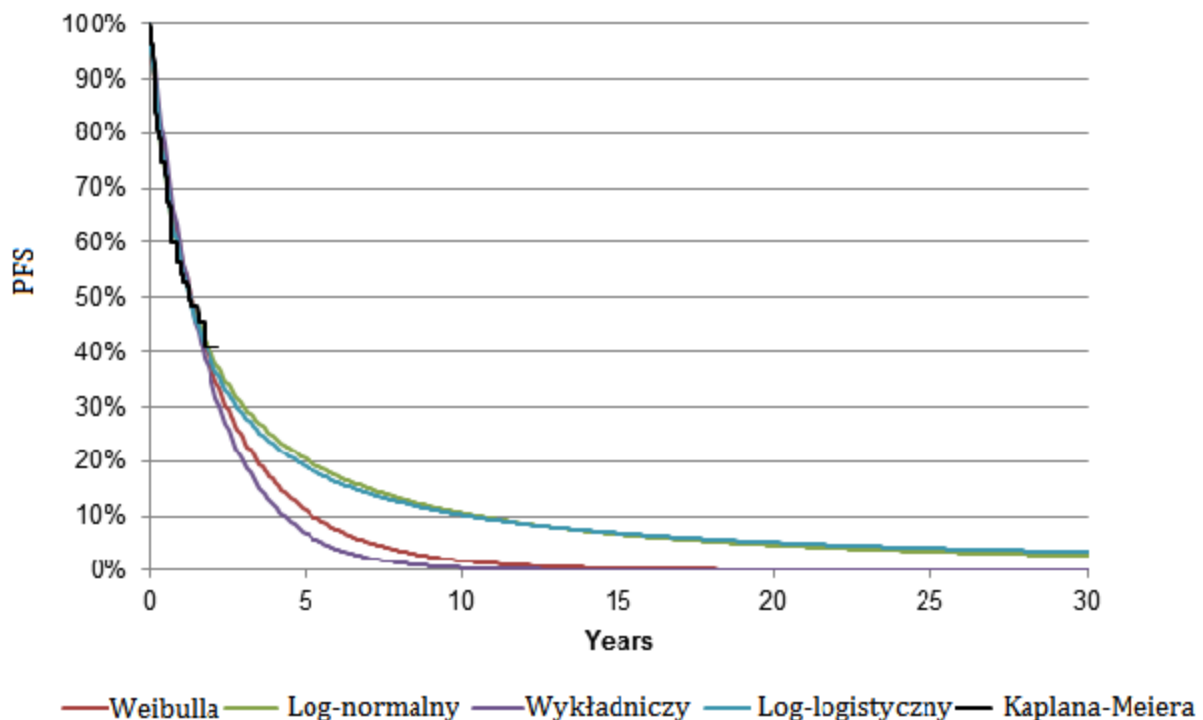
Wizualna ocena przebiegu krzywych wykazała, że przy wyborze rozkładu log-normalnego i log-logistycznego po 10 latach od rozpoczęcia terapii znaczący odsetek pacjentów (10%) na ibrutynibie nie doświadczy progresji (Ryc. 6). Taka sytuacja wydaje się klinicznie mało prawdopodobna. Krzywe o rozkładzie Weibulla i wykładniczym dają wyniki bardziej konserwatywne a jednocześnie z bardziej prawdopodobnym klinicznie przebiegiem w dalszym horyzoncie czasowym. Z uwagi, że AIC jest podobne dla rozkładu Weibulla i wykładniczego, jednak BIC jest mniejsze dla rozkładu wykładniczego w analizie podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy. Przyjęty rozkład jest klinicznie prawdopodobny i konserwatywny względem rozkładu log-normalnego i log-logistycznego.

Analiza zgodnie z rozkładem log-normalnym stanowiła scenariusz analizy wrażliwości.

Tab. 9 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania Dreyling 2016.⁴³

Model	Parametry			Kryteria	
	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	AIC	BIC
Wykładniczy	0.0000	0.0000	0.0000	1000.00	1000.00
Log-normalny	0.0000	0.0000	0.0000	1000.00	1000.00
Weibull	0.0000	0.0000	0.0000	1000.00	1000.00
Log-logistyczny	0.0000	0.0000	0.0000	1000.00	1000.00

Ryc. 6 Ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu na podstawie danych z badania Dreyling 2016.⁴³

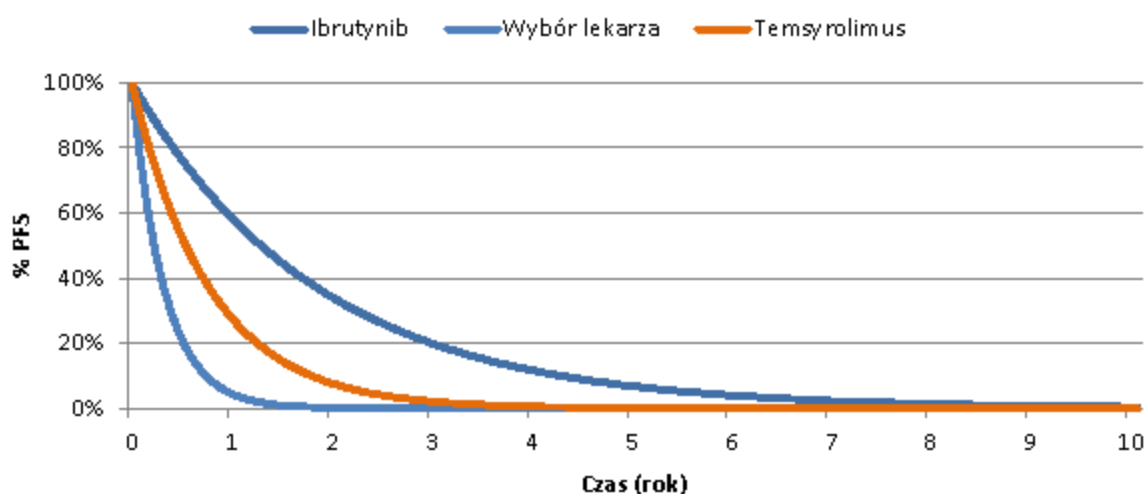


PFS komparatora określono poprzez oszacowanie ryzyka względnego (HR, ang. *hazard ratio*) między ibrutynibem a komparatorem. Wartość oszacowanego HR pochodziła z porównania pośredniego. Szczegóły porównania pośredniego zamieszczono w aneksie 7.7.

Tab. 10 Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji dla porównania ibrutynibu z temsyrolimusem i wyborem lekarza.

Komparator	HR (95%CI)	Źródło
Wybór lekarza	0,19 (0,10-0,36)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a wyborem lekarza (badanie Dreyling 2016 i Hess 2009)
Temsyrolimus*	0,43 (0,32-0,58)	Porównanie bezpośrednie z badania Dreyling 2016

* Uwaga: dane dla temsyrolimusu z badania Dreyling 2016 zamieszczono poglądowo

Ryc. 7 Ekstrapolowana krzywa parametryczna dla PFS w modelu.

Uwaga: krzywą dla temsyrolimusu z badania Dreyling 2016 zamieszczono poglądowo

2.6.1.2 Czas na leczeniu

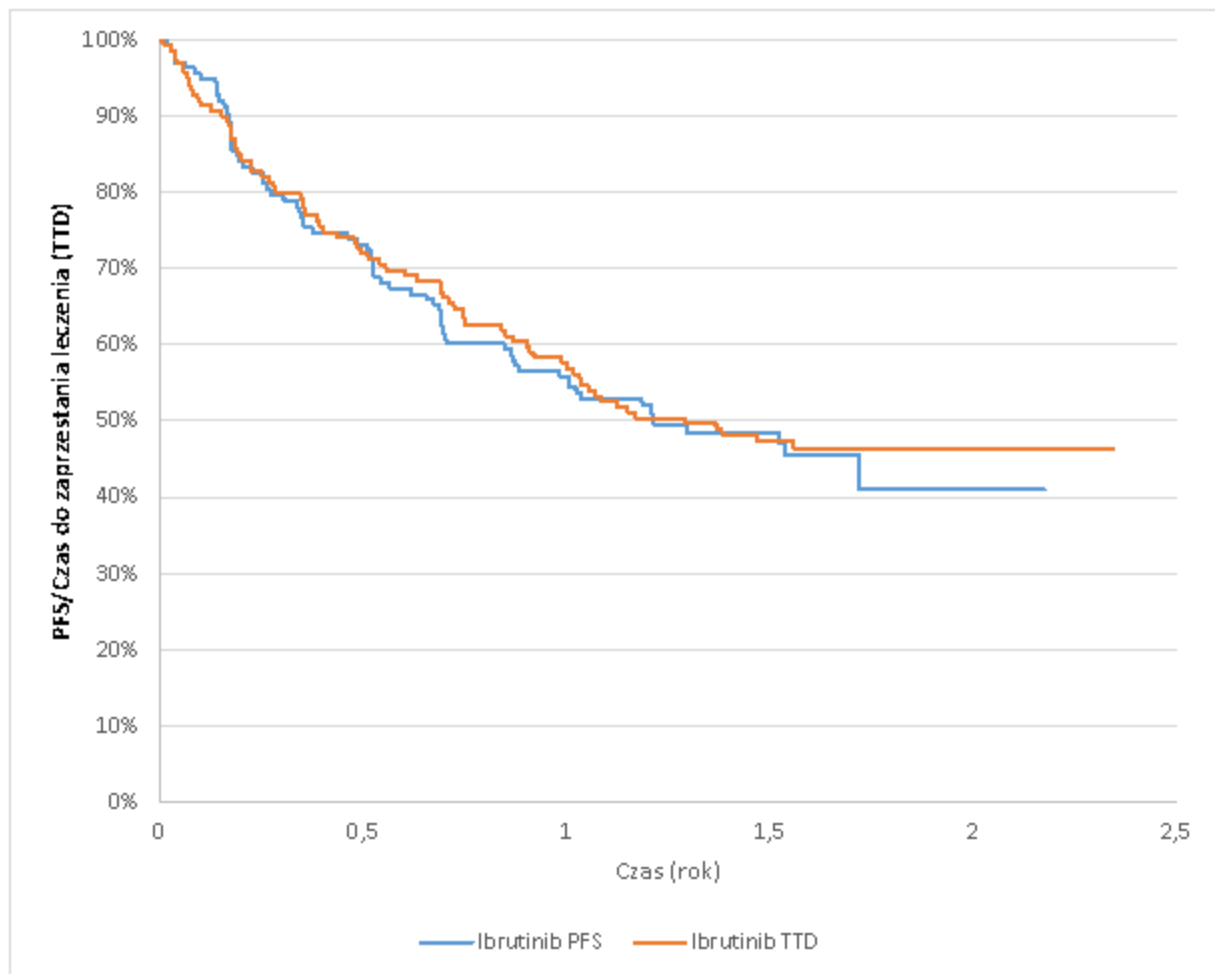
Terapia komparatorem trwała do wystąpienia progresji, zgonu lub osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia. Maksymalny czas leczenia komparatorem określono na podstawie opisów schematów chemioterapii uwzględnionych w wyborze lekarza na 24 tygodnie.

Ibrutynib jest lekiem stosowanym do wystąpienia progresji, tym samym nie określono maksymalnego czasu leczenia dla ibrutynibu. W modelu czas na leczeniu jest określony na podstawie krzywej parametrycznej ekstrapolowanej zgodnie z rozkładem wykładniczym dla PFS. Zgodnie z wynikami badania Dreyling 2016 czas na leczeniu jest prawie identyczny jak czas wolny od progresji. Tylko kilku pacjentów zaprzestało leczenia przed wystąpieniem progresji. Przyjęte założenie pozwala uprościć model, a przez to zwiększyć jego przejrzystość bez istotnego wpływu na wyniki modelowania. Ponadto warunek leczenia ibrutynibem do wystąpienia progresji jest zgodny z treścią programu lekowego.

Tab. 11 Maksymalny czas leczenia lekami uwzględnionymi w scenariuszu podstawowym.

	Maksymalny czas leczenia [tygodnie]	Źródło
Ibrutinib	Do wystąpienia progresji	Dreyling 2016
Wybór lekarza	24	Maksymalny czas stosowania najdłuższego schematu uwzględnionego w wyborze lekarza

Ryc. 8 Porównanie PFS i czasu do zaprzestania leczenia w ramieniu ibrutinibu badania Dreyling 2016.



2.6.1.3 Ryzyko zgonu podczas PFS (w celu kalkulacji występowania progresji)

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 Dreyling 2016. [REDACTED]

[REDACTED] ⁴⁴ W badaniu Hess 2009 nie odnaleziono informacji o ryzyku zgonu przed wystąpieniem progresji, tym samym nie było możliwe określenie tego ryzyka dla wyboru lekarza. Stąd też wartość ryzyka w ramieniu komparatora przyjęto na takim samym poziomie jak w ramieniu ibrutynibu. W ramach analizy wrażliwości testowano założenie, że ryzyko dla wyboru lekarza jest bardziej zbliżone do ryzyka zarejestrowanego w ramieniu temsyrolimusu. Podobnie jak wybór lekarza, terapia temsyrolimusem charakteryzuje się mniejszą skutecznością leczenia względem ibrutynibu.

Tab. 12 Ryzyko zgonu przed wystąpieniem progresji ⁴⁴

Terapia	Ryzyko zgonu przed wystąpieniem progresji (na cykl)	Uwaga
Ibrutynib	[REDACTED]	Źródło: badanie Dreyling 2016
Temsyrolimus	[REDACTED]	Źródło: badanie Dreyling 2016
Wybór lekarza	0,7%	Jak ibrutynib w scenariuszu podstawowym z uwagi na brak takich danych z publikacji Hess 2009

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

2.6.1.4 Odpowiedź na leczenie

W stanie zdrowia przed progresją znajdują się pacjenci:

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

Zgodnie z wynikami ankiety zużycie zasobów różni się w zależności od wystąpienia odpowiedzi i jej poziomu. Zamieszczone odsetki z badania pozwalają na zróżnicowanie kosztów.

Tab. 13 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Interwencja	Odsetek z odpowiedzią na leczenie (ogółem)	Odsetek z odpowiedzią całkowitą	Odsetek z odpowiedzią częściową	Odsetek pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	Źródło
Ibrutynib	71,9%	18,7%	53,2%	28,1%	Dreyling 2016
Wybór lekarza	4,1%*	1,4%†	2,2%**	95,1%***	obliczenia na podstawie wartości odsetków dla ibrutynibu z badania Dreyling 2016 oraz wartości OR z porównania pośredniego między ibrutynibem (Dreyling 2016) a wyborem lekarza (Hess 2009)
Temsyrolimus	40,4%	1,4%	39,0%	59,6%	Dreyling 2016

* na podstawie wartości dla ibrutynibu i OR z porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza wynoszącego 60,27; † na podstawie wartości dla ibrutynibu i OR z porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza wynoszącego 15,99; ** na podstawie wartości dla ibrutynibu i OR z porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza wynoszącego 51,29; *** na podstawie wartości dla ibrutynibu i OR z porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza wynoszącego 0,02;

2.6.2 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 PPS jest wyznaczone jako różnica między OS a PFS. Konieczność wykonania ekstrapolacji danych występuje prawie zawsze w przypadku badań klinicznych, co wynika z ograniczonego czasu obserwacji pacjentów w badaniu. Powyżej opisane podejście będzie zastosowane w scenariuszu podstawowym.

Dodatkowo w modelu uwzględniono alternatywną metodę, w której OS jest sumą PFS i PPS. Alternatywna metoda została zaimplementowana w modelu z uwagi na znaczny odsetek żyjących pacjentów w momencie analizy danych dla OS.

Scenariusz podstawowy: OS bezpośrednio z badania

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS ramienia ibrutynibu została ekstrapolowana poza horyzont badania poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Takie podejście pozwala na projekcje OS w odległym horyzoncie czasowym bezpośrednio z danych z badania. Zapewnia to zgodność oszacowanego OS z obserwowanym oraz pozwala na odzwierciedlenie obserwowanego trendu zmiany OS poprzez dopasowanie odpowiedniego rozkładu ekstrapolowanej krzywej parametrycznej. Informacja o przeżyciu po progresji uzyskiwana jest poprzez odjęcie PFS od OS.

Krzywa OS dla komparatora została określona na podstawie wartości HR między ibrutynibem a wyborem lekarza. Szczegółowo dane o OS dla ibrutynibu i wyboru lekarza opisano w kolejnym rozdziale.

Scenariusz alternatywny: OS oszacowany jako suma PFS i PPS

W tym scenariuszu zamiast szacowania OS bezpośrednio z badania klinicznego, OS oszacowano poprzez dodanie PFS i przeżycia po progresji. Dane o PPS uzyskano z ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016. Wykorzystano tylko dane z ramienia ibrutynibu z uwagi na występowanie w ramieniu temsyrolimusu efektu *cross-over*, który zaburza oszacowanie PPS. Tym samym dane z ramienia ibrutynibu są bardziej wiarygodne do oszacowania PPS po zaprzestaniu stosowania ibrutynibu.

2.6.2.1 Przeżycie całkowite

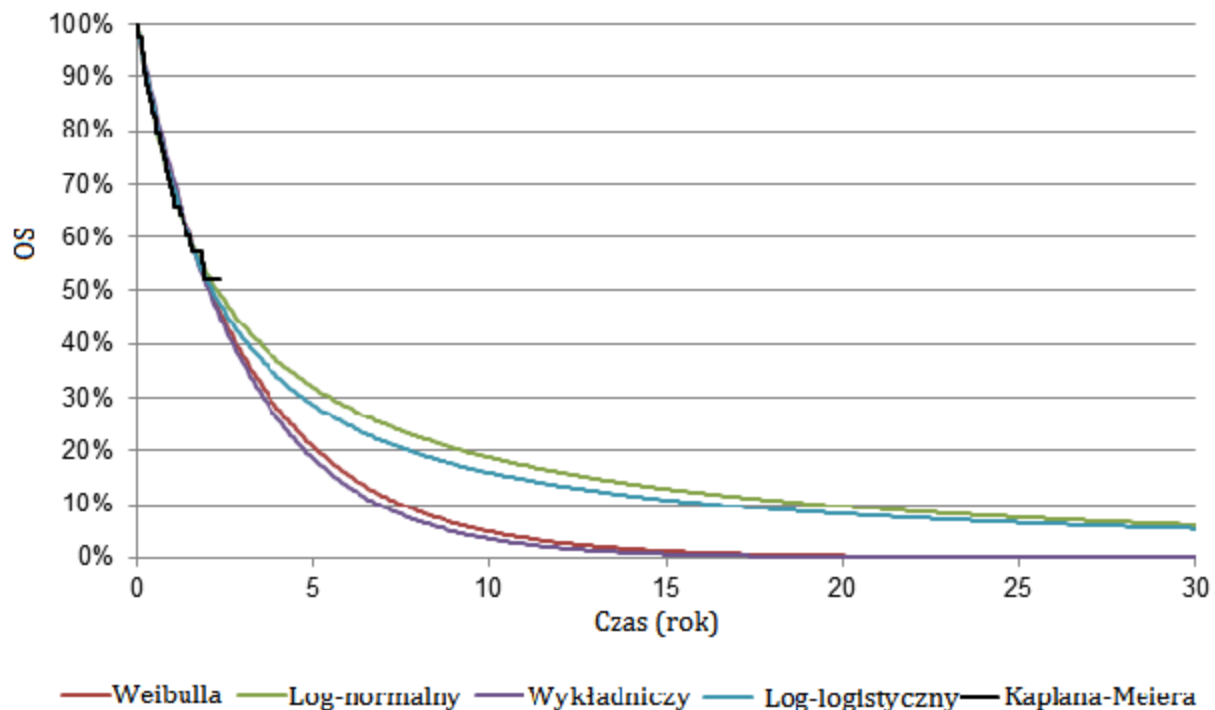
W scenariuszu podstawowym krzywa Kaplana-Meiera dla OS została ekstrapolowana tą samą metodą jak krzywa PFS.

Różnice wartości AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych były niewielkie (Tab. 14). Stąd też kryteria statystyczne nie były zbyt pomocne w zidentyfikowaniu najlepiej dopasowanej krzywej. Ocena wizualna wskazuje na dobre dopasowanie wszystkich krzywych do danych w horyzoncie trwania badania. Z wymienionych powodów wybór najlepiej dopasowanej krzywej zależał od wizualnej oceny klinicznego prawdopodobieństwa przebiegu krzywej w odległym horyzoncie czasowym. Analiza odległego przebiegu ekstrapolowanych krzywych parametrycznych wykazała, że więcej niż 15% pacjentów leczonych ibrutynibem wciąż żyje po 10 latach od rozpoczęcia leczenia w przypadku rozkładu log-normalnego oraz log-logistycznego. Rozkład wykładniczy oraz Weibulla zapewniają bardziej konserwatywne oszacowanie OS i przez to są bardziej prawdopodobne klinicznie niż rozkład log-normalny i log-logistyczny. Z uwagi na mniejszą wartość AIC i BIC dla rozkładu wykładniczego w porównaniu z rozkładem Weibulla, rozkład wykładniczy został wykorzystany w scenariuszu podstawowym. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz z wykorzystaniem krzywej OS o rozkładzie log-normalnym jako krzywej o najniższej wartości AIC i BIC.

Tab. 14 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) na podstawie danych z badania Dreyling 2016.⁴³

Kryteria	Log-normalny			Log-logistyczny	
	AIC	BIC	HR	AIC	BIC
Wykładniczy	111.1	111.1	1.0	111.1	111.1
Weibull	111.1	111.1	1.0	111.1	111.1
Log-normalny	111.1	111.1	1.0	111.1	111.1
Log-logistyczny	111.1	111.1	1.0	111.1	111.1

Ryc. 9 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla ibrutynibu na podstawie danych z badania Dreyling 2016.⁴³



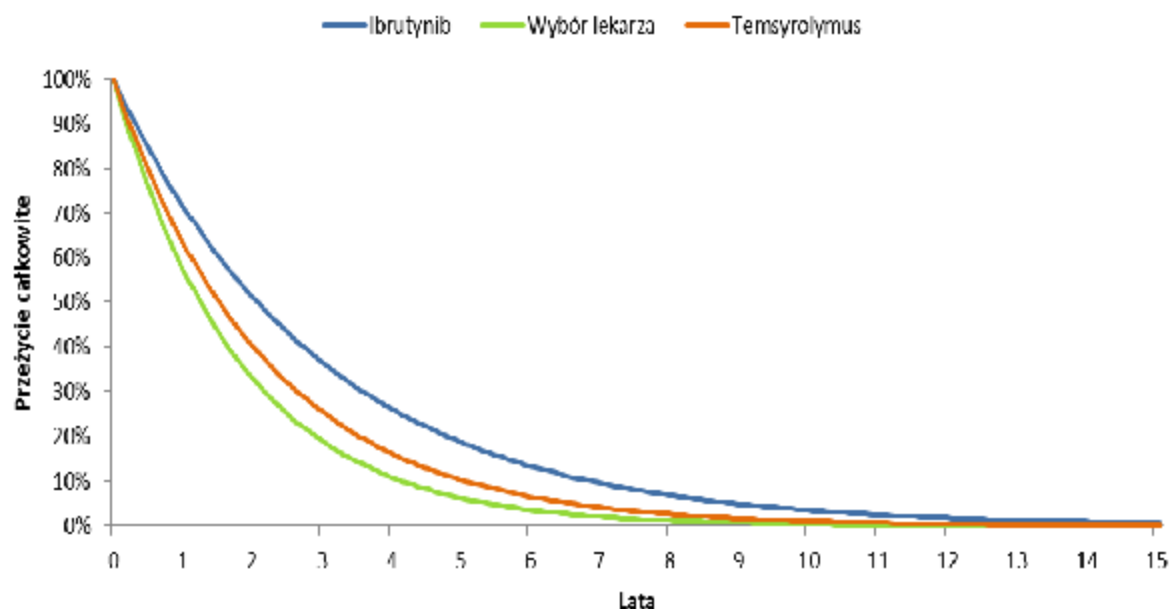
Krzywa OS dla komparatorów została wyznaczona na podstawie wartości HR z porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza. W tabeli zamieszczono dwa wyniki porównania pośredniego między ibrutynibem a wyborem lekarza. Różnią się one datą odcięcia dla danych z publikacji Hess 2009. Z uwagi na dłuższy czas obserwacji w analizie podstawowej wykorzystano wynik porównania z danymi dla Hess 2009 z datą odcięcia w 2008 roku. W analizie wrażliwości zostanie wykorzystana wartość HR dla porównania z datą odcięcia w 2007 roku. Data ta była określona w protokole badania Hess 2009 jako data odcięcia do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był PFS. Tym samym czas obserwacji w badaniu Hess 2009 dla OS w tej analizie będzie zbieżny z czasem obserwacji dla PFS. Krzywą OS z modelu dla ibrutynibu i wyboru lekarza zamieszczono na Ryc. 10.

Tab. 15 Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynibu z temsyrolimusem i wyborem lekarza.

Komparator	HR (95%CI)	Źródło
Wybór lekarza	0,59 (0,31-1,1)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a wyborem lekarza (badanie Dreyling 2016 i Hess 2009 dane na dzień 19.07.2007). Wykorzystano w ramach analizy wrażliwości
Wybór lekarza	0,61 (0,34; 1,1)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a wyborem lekarza (badanie Dreyling 2016 i Hess 2009 dane na dzień 01.02.2008). Wykorzystano w ramach scenariusza podstawowego
Temsyrolimus*	0,76 (0,53; 1,09)	Porównanie bezpośrednie bez korekty efektu <i>cross-over</i> w badaniu Dreyling 2016
Temsyrolimus*	0,74 (0,50-1,09)	Porównanie bezpośrednie z korektą efektu <i>cross-over</i> w oparciu o wyniki badania Dreyling 2016

* Uwaga: wyniki dla temsyrolimusu zamieszczono poglądowo

Ryc. 10 Krzywe przeżycia całkowitego wykorzystane w modelu.



Krzywą dla temsyrolimusu z badania Dreyling 2016 przedstawiono poglądowo

2.6.2.2 Kolejna linia leczenia

W modelu umożliwiono stosowanie kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii ibrutynibem lub komparatorem. Kolejna linia terapii ma wpływ na koszty i użyteczność (PFS), jednak nie ma wpływu na przeżycie całkowite. Model pozwala na wyłączenie możliwości stosowania kolejnej linii leczenia.

Zastosowanie kolejnej linii leczenia oraz stosowany schemat zależą m.in. od typu wcześniejszej terapii, statusu odpowiedzi na poprzednią terapię. Wieloczynnikowość decyzji o wyborze schematu kolejnej linii leczenia spowodowała, że do określenia

schematów wykorzystywanych w ramach kolejnej linii leczenia wykorzystano dane z badania obserwacyjnego EPIC MCL.³⁰

2.6.2.2.1 Prawdopodobieństwo otrzymania kolejnej linii leczenia

W praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii będą mieli zastosowaną kolejną linię leczenia, np. niektórzy pacjenci mogą być już w słabej kondycji fizycznej uniemożliwiającej aktywne leczenie. W badaniu Dreyling 2016 zebrano informację o odsetku pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu badanej terapii. Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia w ramieniu ibrutynibu badania Dreyling 2016 wyniósł 83,1%.

Oszacowano również odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia na podstawie wyników badania EPIC MCL. [REDACTED]

Dane z badania ibrutynibu o odsetku pacjentów stosujących kolejną linię leczenia znacznie odbiegają od praktyki klinicznej w Polsce. Jest mało prawdopodobne by stosowanie ibrutynibu zwiększyło odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia w praktyce klinicznej w Polsce do poziomu obserwowanego w badaniu Dreyling 2016. Ponadto różnica pomiędzy ibrutynibem a temsyrolimusem w badaniu Dreyling 2016 nie była znacząca, przez co stosowana interwencja nie wpływała na wystąpienie kolejnej linii leczenia. Z tego względu podjęto decyzję o nieróżnicowaniu odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia od zastosowanej terapii.

[REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano jak wartość tego odsetka wpływa na wyniki analizy. Analizowano scenariusz, w którym założono, że odsetek pacjentów z kolejną linię leczenia będzie jak obserwowany w ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016.

Tab. 16 Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia.

Lek	Odsetek pacjentów z kolejną linią leczenia	Źródło
Ibrutynib	83,1%	Badanie Dreyling 2016
Praktyka kliniczna w Polsce	[REDACTED]	Badanie EPIC MCL (patrz [REDACTED])
Temsyrolimus	92,4%	Badanie Dreyling 2016

[Redacted]

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

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

2.6.2.2.2 Struktura kolejnej linii leczenia

Schematy najczęściej stosowane w kolejnej linii leczenia określono na podstawie danych z badania EPIC MCL.³⁰

[Redacted]

[Redacted]

2.6.2.2.3 Przeżycie wolne od progresji na kolejnej linii leczenia

Podobnie jak dla wcześniejszej linii leczenia na kolejnej linii leczenia pacjenci byli narażeni na wystąpienie progresji. Czas do progresji na kolejnej linii leczenia został oszacowany na podstawie danych z badania Hess 2009 dla ramienia z terapią wybraną przez lekarza.

Każda kohorta nowych pacjentów z progresją, która rozpoczęła kolejną linię leczenia dla każdego cyklu modelu) była monitorowana pod kątem czasu trwania PFS oraz czasu leczenia. 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.

Założono, że kolejna linia leczenia nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów. Stąd też pacjenci stosujący BSC zamiast kolejnej linii leczenia żyją tyle samo co pacjenci na kolejnej linii leczenia. Różnica pomiędzy tymi grupami to dodatkowe QALY związane z okresem PFS na kolejnej linii leczenia. Decyzja o braku wpływu kolejnej linii leczenia na przeżycie całkowite wynikała z kilku czynników:

- pacjenci w modelu to grupa leczona intensywnie, tj. kilka wcześniejszych linii leczenia, co oznacza małe prawdopodobieństwo uzyskania skuteczności kolejnej linii pod względem przeżycia całkowitego;
- po wielokrotnym niepowodzeniu (kilka linii) leczenie pacjenta skupia się raczej na poprawie jakości życia i kontroli objawów choroby niż wydłużaniu życia;
- brak opublikowanych badań, które wskazywałyby na poprawę przeżycia całkowitego dla kolejnej linii leczenia w populacji z intensywnym leczeniem w wywiadzie (brak badań dwuramiennych);
- celem analizy jest porównanie ibrutynibu z komparatorami. Z uwagi, że wszyscy pacjenci otrzymujący kolejną linię terapii są leczeni w ten sam sposób bez względu na wcześniejszą linię leczenia, takie założenie nie powinno wprowadzać błędu do wyników analizy.

Krzywą dla PFS na kolejnej linii leczenia oszacowano na podstawie danych z ramienia wyboru lekarza badania Hess 2009. Metodyka ekstrapolacji krzywej z badania była taka sama jak w przypadku krzywej PFS dla ibrutynibu.

Tab. 18 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z ramienia wyboru lekarza badania Hess 2009.

Rozkład	Parametry rozkładu			Kryterium statystyczne	
	Stała regresji (ang. <i>intercept</i>) (SE)	Współczynnik regresji (ang. <i>scale</i>) (SE)	Kształt krzywej (ang. <i>shape</i>) (SE)	AIC	BIC
Weibulla	2,5731 (0,0900)	0,9811 (0,0679)	1,0192 (0,0706)	435,060	441,068
Log- normalny	2,0757 (0,1010)	1,1840 (0,0772)	-	433,197	439,205
Wykładniczy	2,5692 (0,0905)	1 (0)	1 (0)	433,135	436,139
Log- logistyczny	2,1068 (0,0890)	0,6240 (0,0484)	-	421,467	427,475

2.6.2.2.4 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. Dane od ekspertów zostały zebrane poprzez ankietę.⁷²

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

Przeżycie po progresji na leczeniu objawowym jest liczone ze wzoru:

$$PPS-PFS \text{ na kolejnej linii leczenia}$$

2.6.2.3 Zgon

Odsetek zgonów był szacowany z poniższego wzoru:

$$Zgon = 1 - OS$$

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 7.10).^{11B}

2.6.2.4 Alternatywne oszacowanie OS na podstawie PPS

W scenariuszu podstawowym przeżycie po progresji (PPS) zostanie oszacowane z różnicy między OS a PFS. Jako scenariusz analizy wrażliwości model dopuszcza bezpośrednie oszacowanie PPS, przez co OS będzie sumą oszacowanego PPS i PFS.

Uwzględnienie uzupełniającej opcji modelowania PPS wynika z małej liczby obserwowanych zdarzeń oraz z dużej liczby cenzorowanych pacjentów w analizie OS z badania Dreyling 2016.

W alternatywnym oszacowaniu OS na podstawie PPS założenia dotyczące PFS, zgonu w czasie PFS oraz kolejnej linii leczenia są tożsame jak w scenariuszu podstawowym. Różnica pomiędzy metodami wynikała z konieczności posiadania danych dla PPS w alternatywnej metodzie szacowania OS. Do określenia PPS wykorzystano dane z ramienia ibrutinibu badania Dreyling 2016. Nie wykorzystano danych z ramienia temsyrolimusu badania Dreyling 2016 z uwagi na występowanie zjawiska *cross-over* u pacjentów w momencie progresji choroby w czasie leczenia temsyrolimusem. Po wystąpieniu progresji znaczny odsetek pacjentów (22,7%) rozpoczął leczenie ibrutinibem.²⁹ Tym samym oszacowany PPS na podstawie danych z ramienia temsyrolimusu byłby zaburzony przez skuteczność ibrutinibu.

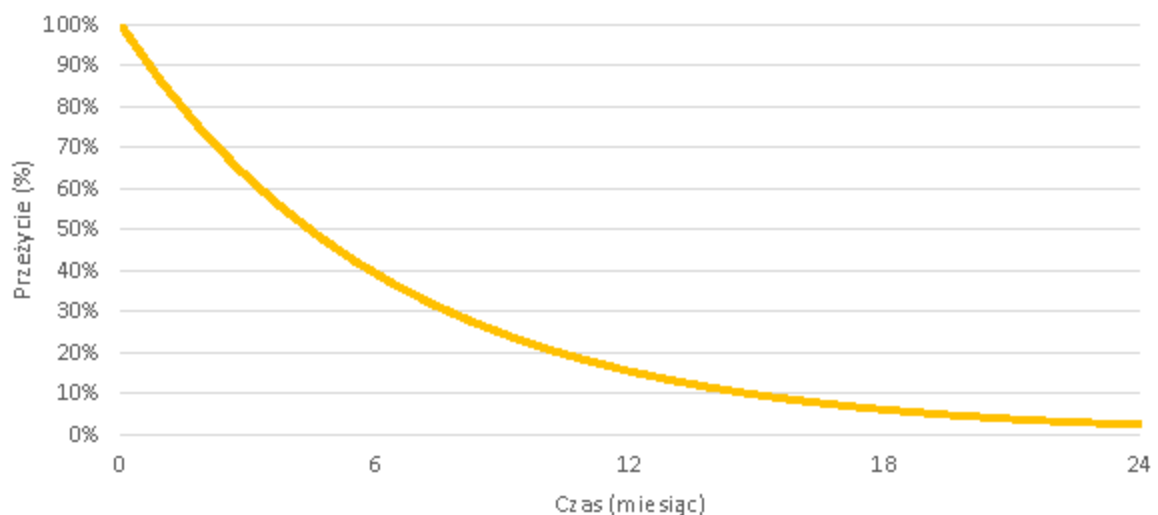
Założono, że PPS nie różni się pomiędzy ocenianymi interwencjami. Tym samym różnica w OS między lekami będzie wynikiem różnicy dla PFS.

Zgodnie z kryteriami statystycznymi najlepiej dopasowaną krzywą do danych jest krzywa o rozkładzie wykładniczym (Tab. 19). Rozkład ten zostanie wykorzystany do ekstrapolacji danych o PPS w alternatywnym oszacowaniu OS. Parametry krzywej wykładniczej zamieszczono w Tab. 19. Przebieg krzywej przedstawiono na Ryc. 12.

Tab. 19 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia po progresji (PPS) na podstawie danych z ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016.⁴³

Model	Kryteria			Parametry	
	AIC	BIC	Log-likelihood	lambda	sigma
Model 1	123.4	125.6	-123.4	0.05	0.02
Model 2	124.5	126.7	-124.5	0.04	0.03
Model 3	125.6	127.8	-125.6	0.03	0.04
Model 4	126.7	128.9	-126.7	0.02	0.05

Ryc. 12 Przeżycie po progresji na podstawie danych z ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016.⁴³



W modelu umożliwiono zmianę źródła danych do oszacowania PPS. Alternatywnym założeniem jest przyjęcie, że PPS jest takie samo jak OS dla wyboru lekarza z badania Hess 2009. Zaniechano takiego założenia z uwagi na mniejszą wiarygodność.

2.6.3 Działania niepożądane

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

W obu publikacjach (Dreyling 2016 i Hess 2009) raportowano działania niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentów. Wykorzystano te działania z uwagi na jednakowy warunek zbierania danych w obu badaniach. Dla wymienionych zdarzeń podano informację o odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4. Do analizy postanowiono włączyć wszystkie raportowane działania niepożądane 3 lub 4 stopnia występujące u więcej niż 1 pacjenta z działań niepożądanych raportowanych przez $\geq 20\%$ pacjentów. Tym samym do analizy nie włączono zdarzeń występujących jednorazowo. Częstość tych zdarzeń wynosi $< 2\%$. Ich wpływ na wyniki analizy jest marginalny. Zdarzenia, których nie uwzględniono w modelu to: gorączka i krwawienie z nosa (ibrutynib) oraz anoreksja, ból, kaszel i dreszcze (wybór lekarza). Ponadto w analizie uwzględniono działania niepożądane 3 lub 4 stopnia objęte monitorowaniem w badaniu ibrutynibu, tj. krwawienia oraz migotanie przedsionków.

Jeśli działanie niepożądane występujące w modelu nie było raportowane w badaniu dla danego komparatora założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia wynosi 0%.

Ograniczeniem dla analizy działań niepożądanych jest brak danych odnośnie częstości występowania działań niepożądanych dla schematów stosowanych w Polsce. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających ocenę częstości tych zdarzeń. Z uwagi na to ograniczenie, zmianę częstości działań niepożądanych w grupie wyboru lekarza testowano w ramach analizy wrażliwości. Wykonano scenariusz, w którym częstość działań niepożądanych jest taka sama dla wyboru lekarza jak w ramieniu ibrutynibu. Testowano również skrajne założenie (klinicznie mało prawdopodobne), że stosowanie wyboru lekarza nie wiąże się z działaniami niepożądanymi. Zaplanowane scenariusze analizy wrażliwości pozwolą na ocenę wpływu założeń odnośnie działań niepożądanych na wyniki analizy.

Tab. 20 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia.

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Ibrutynib	Wybór lekarza
Anemia	8%	17%
Biegunka	3%	0%
Zmęczenie/astenia*	4%	8%
Infekcja	NR	4%
Leukopenia	NR	28%
Neutropenia	13%	26%
Duszność	NR	9%
Trombocytopenia	9%	36%
Krwawienie	8%	NR
Migotanie przedsionków	4%	NR
Źródło	Dreyling 2016 ²	Hess 2009 ⁴

NR – nie raportowano; * w badaniu Hess 2009 raportowano astenię. Uznano, że astenia i zmęczenie mają zbliżone objawy a przez to koszty i użyteczności. Stąd też astenię i zmęczenie modelowano łącznie

2.6.4 Kluczowe założenia dotyczące klinicznych danych wejściowych

Ważne założenia wykonane na potrzeby analizy wymieniono poniżej:

- W modelowaniu PFS i OS komparatora założono, że krzywa ma ten sam kształt jak krzywa dla ibrutynibu. Krzywą dla komparatora określono poprzez wprowadzenie wartości HR między ibrutynibem a komparatorem.
- Założono, że kolejna linia leczenia wpływa na użyteczność stanu zdrowia, koszty, ale nie na przeżycie całkowite, gdyż:
 - pacjenci w modelu byli leczeni wcześniej kilkoma innymi terapiami, co rokuje mniejszym wpływem kolejnych terapii na przeżycie całkowite. Po niepowodzeniu kilku wcześniejszych linii terapii leczenie pacjentów skupia się głównie na poprawie jakości życia niż jego wydłużaniu.
 - nie odnaleziono dowodów dla oceny skuteczności kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu ibrutynibu;
 - głównym celem modelowania jest wykazanie różnic pomiędzy interwencją a komparatorami. Pacjenci w kolejnej linii leczenia są leczeni w modelu tak samo bez względu na wcześniejszą linię terapii. Tym samym założenie o braku wpływu kolejnej linii leczenia na przeżycie całkowite pozwala na uniknięcie zaburzenia wyników.
- Leczenie komparatorem trwało do osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia lub wczesniejszej progresji, lub zgonu pacjenta.
- Szacując OS poprzez dodanie PFS i PPS założono, że PPS jest takie samo dla wszystkich ocenianych interwencji.
- OS w modelu nie może być większe niż występujące w populacji generalnej.

- Założono, że kolejna linia leczenia ma takie samo PFS bez względu na wcześniejsze leczenie. PFS dla kolejnej linii leczenia określono na podstawie PFS dla ramienia z terapią wybraną przez lekarza (badanie Hess 2009). Wykorzystano badanie Hess 2009 z uwagi na podobieństwo populacji z populacją badania ibrutynibu. Dodatkowo grupa z terapią wybraną przez lekarza powinna odzwierciedlać dobrze zróżnicowanie decyzji terapeutycznych w grupie intensywnie wcześniej leczonej oraz wpływ tych decyzji na PFS. Ponadto w badaniu Hess 2009 krzywa PFS była prawie całkowita.
- Założono, że pacjent może otrzymać jedną kolejną linię leczenia. W praktyce klinicznej może się zdarzyć tak, że pacjent będzie miał więcej niż jedną kolejną linię leczenia. Niestety brak dowodów o skuteczności kolejnych linii leczenia uniemożliwia wprowadzenia możliwości większej liczby linii terapii.

2.7 Użyteczności

2.7.1 Użyteczności stanów zdrowia

W dokumentacji przekazanej przez wnioskodawcę znajdowały się wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych zbieranych w trakcie badania Dreyling 2016. W badaniu tym oceniano jakość życia pacjentów stosujących leczenie za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *EuroQol-5 Dimensions-5 Levels*). Dane w badaniu Dreyling 2016 były zbierane w momencie włączenia do badania, co 3 tygodnie do 21 tygodnia, co 9 tygodni do 57. tygodnia a następnie co 24 tygodnie. Kwestionariusz na wejściu do badania wypełniło 250 pacjentów (w tym 130 leczonych ibrutynibem). Dane z badania Dreyling 2016 analizowano poprzez oszacowanie:

- użyteczności na wejściu do modelu;
- wpływu stosowanego leczenia na użyteczność stanu zdrowia podczas PFS.

Użyteczność na wejściu do modelu została oszacowana na podstawie danych z obu ramion badania Dreyling 2016 z uwagi na występującą randomizację grup pacjentów. Użyteczność na wejściu do modelu to użyteczność zmierzona przed rozpoczęciem przez pacjentów ocenianych terapii. Oszacowana wartość wyniosła 0,73.

W badaniu Dreyling 2016 zarejestrowano istotne statystycznie zwiększenie użyteczności w grupie stosującej ibrutynib. Zmiana ta wyniosła 0,049. Nie zarejestrowano zmiany istotnej statystycznie w ramieniu komparatora. Tym samym użyteczność zarejestrowana na początku badania w grupie komparatora nie zmieniła się w całym okresie PFS.

W wyniku analizy danych z badania Dreyling 2016 zidentyfikowano zmniejszenie użyteczności wynoszące 0,046 związane z wystąpieniem działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia. Aczkolwiek zmianę tę należy interpretować ostrożnie z uwagi, że badanie Dreyling 2016 nie było ukierunkowane metodycznie na określenie wpływu działań niepożądanych na użyteczność. Dane w badaniu były zbierane w regularnych punktach czasowych, czyli w różnych odstępach czasu od wystąpienia działań niepożądanych.

Ponadto raportowane w literaturze zmniejszenia użyteczności po takich zdarzeniach w chłoniakach nieziarniczych^a są większe. Mogło to być spowodowane częstszym i szybkim wypadaniem z badania pacjentów po wystąpieniu działań niepożądanych. Stąd też wpływ działań niepożądanych mógł nie zostać w pełni zarejestrowany w postaci zmiany EQ-5D.

Zidentyfikowano trudności w ocenie użyteczności pacjentów w stanie po progresji z uwagi na małą liczbę pomiarów. Wiarygodność takiego oszacowania byłaby niska. Z tego względu wartości zmniejszenia użyteczności dla działań niepożądanych i po wystąpieniu progresji oszacowano na podstawie opublikowanych badań dla podobnej populacji.

Szczegóły analiz EQ-5D z badania Dreyling 2016 opisano w aneksie 7.9.

Wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z MCL. Metodę przeglądu opisano w aneksie 7.2. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej opisującej użyteczności stanów zdrowia dla populacji z MCL. Zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny opisujący użyteczności wyznaczone metodą EQ-5D w zależności od stanu ECOG w momencie początkowym badania oraz w momencie zaprzestania leczenia. Badanie to nie pozwala na sparametryzowanie modelu, ale umożliwia walidację wartości użyteczności dla stanu początkowego. Walidacja jest możliwa z uwagi na podobną charakterystykę populacji, m.in. medianę wieku w populacji badania Dreyling 2016 (67 lat) i Cuyun 2009 (66 lat) (patrz Tab. 22). Walidacja wskazuje na podobne wartości na początku badania między badaniem Dreyling 2016 a Cuyun 2009 (Tab. 21). Podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Dreyling 2016 w modelu z uwagi na wyniki walidacji w oparciu o informacje z Cuyun 2009. Ponadto w badaniu Dreyling 2016 zastosowano akceptowaną metodę wyznaczenia użyteczności (EQ-5D) a uzyskane użyteczności odnoszą się bezpośrednio do ocenianej sytuacji klinicznej (populacja pacjentów) i są zbieżne z źródłem danych o skuteczności dla ibrutynibu.

Tab. 21 Walidacja użyteczności z badania Dreyling 2016 w oparciu o wyniki innego badania w populacji z opornym lub nawrotowym MCL

	Terapia	ECOG			Użyteczność dla stanu na wejściu do modelu	
		0	1	2	Oszacowana użyteczność na podstawie wartości z Cuyun 2009*	Użyteczność w badaniu Dreyling 2016
Odsetek pacjentów w badaniu Dreyling 2016	Ibrutynib	48%	51%	1%	0,72	0,73
	Temcyrolimus	48%	51%	1%	0,72	
Użyteczności z Cuyun 2009	-	0,81	0,63	0,58	-	-

^a MCL należy do chłoniaków nieziarniczych

Tab. 22 Porównanie charakterystyki populacji z badania Dreyling i Cuyun 2009

	Dreyling 2016		Cuyun 2009
	Ibrutinib	Temsyrolimus	
N	139	141	60
Mediana wieku	67	67	66
Odsetek mężczyzn	72%	77%	70%
Mediana liczby w wcześniejszych terapiach	2	2	2 ⁴⁵

Z uwagi na brak użyteczności dla MCL po progresji podjęto decyzję o ustaleniu zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji na podstawie innego badania EQ-5D o podobnej populacji pacjentów. Brano pod uwagę badania EQ-5D (ta sama metoda, co w badaniu Dreyling 2016) w chłoniakach nieziarniczych. Poszukiwano badań raportujących użyteczność dla stanu PFS i stanu po progresji. Zaplanowano wybranie użyteczności z populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce i przebiegu nowotworu. Opisane kryteria populacji chłoniaka nieziarniczego spełniły dwa badania: Doorduijn 2005 (nowo rozpoznany agresywny chłoniak nieziarniczy) i Deconinck 2010⁴⁶. (nawrotowy lub oporny chłoniak grudkowy po odpowiedzi na terapię indukującą rytuksymabem). Chłoniak grudkowy jest najbardziej typowym przykładem chłoniaków o przebiegu przewlekłym.⁴⁷ U większości pacjentów MCL ma charakter bardziej agresywny (tylko u 15% pacjentów ma charakter indolentny⁴⁸), dlatego populacja z badania Doorduijn 2005 jest bardziej zbliżona do analizowanej populacji, niż populacja z badania Deconinck 2010. Ostatecznie, dane z badania Doorduijn 2005 posłużyły do oszacowania zmniejszenia użyteczności wynikającej z progresji choroby. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 23 Zmiana użyteczności po wystąpieniu progresji na podstawie zidentyfikowanego badania w populacji z chłoniakiem nieziarniczym raportująca wyniki mierzone metodą EQ-5D.

Badanie	Populacja	N	Opis stanu	Wartość z publikacji	Średnia dla stanu przed progresją	Zmiana względem stanu sprzed progresji
Doorduijn 2005 ⁹⁰	Nowo rozpoznany agresywny chłoniak nieziarniczy	44	0-1 aaPI: PFS w 3 miesiącu	0,81	0,80	-
		41	0-1 aaPI: PFS w 6 miesiącu	0,81		
		31	0-1 aaPI: PFS w 10 miesiącu	0,78		
		26	0-1 aaPI: PFS w 18 miesiącu	0,8		
		13	0-1 aaPI: progresja	0,5	-	-37,6%
		39	2-3 aaPI: PFS w 3 miesiącu	0,67	0,62	-
		27	2-3 aaPI: PFS w 6 miesiącu	0,61		
		23	2-3 aaPI: PFS w 10 miesiącu	0,58		
		20	2-3 aaPI: PFS w 18 miesiącu	0,58		
		13	2-3 aaPI: progresja	0,4	-	-35,4%
Średnia ważona udziałem pacjentów z 0-1 aaPI i 2-3 aaPI						-36,6%

Nie odnaleziono badania metodą EQ-5D w populacji z nowotworem hematologicznym, które raportowałyby dane pozwalające na określenie wpływu wystąpienia PFS na kolejnej linii leczenia. Taką informację odnaleziono w badaniu Beusterien 2010⁴⁹ raportującym użyteczności w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W badaniu zastosowano bezpośrednią metodę pomiaru użyteczności. Jest to jedno z ograniczeń, ale nie tak istotne z uwagi na wykorzystanie w modelu względnej różnicy użyteczności a nie bezwzględnej z badania Beusterien 2010. Zgodnie z danymi z publikacji Beusterien 2010 pacjenci będący w okresie po progresji mogą doświadczyć zwiększenia użyteczności o 4,41% podczas PFS na kolejnej linii leczenia. Mniejsze zwiększenie użyteczności obserwowane dla kolejnej linii leczenia wynika z kumulowania toksyczności stosowania kolejnych linii leczenia.

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu zamieszczono w Tab. 24.

Tab. 24 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu dla scenariusza podstawowego.

Stan	Wartość (SE)	Zmiana użyteczności (SE)	Źródło
Bazowa wartość użyteczności	0,730 (0,228)	.	Dane niepublikowane z badania Dreyling 2016
PFS na leczeniu ibrutynibem	0,779	+0,049 (0,016)	Dane niepublikowane z badania Dreyling 2016
Po progresji	0,463 (0,046)	-0,267	-36,6% x wartość bazowa. Na podstawie Doorduijn 2005
PFS na kolejnej linii leczenia	0,483 (0,048)	+0,020	+4,41% x (stan po progresji). Na podstawie Beusterien 2010

2.7.2 Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych

W badaniu Beusterien 2010 raportowano zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych. Takie informację zawarto także w badaniu Tolley 2013. Oba badania były wykonane w populacji brytyjskiej. W badaniu Beusterien 2010 zastosowano metodę loterii, natomiast w badaniu Tolley 2013 metodę handlowania czasem. W pierwszej kolejności korzystano z publikacji Beusterien 2010 z uwagi na wykorzystanie tej publikacji w modelu do określenia użyteczności dla PFS na kolejnej linii leczenia. W przypadku braku raportowania wartości w publikacji Beusterien 2010 wykorzystano publikację Tolley 2013.⁵⁰ Takie podejście pozwoli zachować największą możliwą spójność źródła danych. Wartości zmniejszenia oszacowano jak zmniejszenie względem wartości bazowej. Na potrzeby modelu przyjęto, że zmniejszenie wynikające z działań niepożądanych będzie trwało 14 dni. Brak informacji o zmniejszeniu użyteczności z powodu niektórych działań niepożądanych ujętych w modelu w publikacji Beusterien 2010 i Tolley 2013 wymusiło wykonanie założeń. Wartości użyteczności wykorzystane w scenariuszu podstawowym zamieszczono w Tab. 25. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono istotność wpływu działań niepożądanych na wyniki analizy poprzez uwzględnienie lub nie działań niepożądanych. W przypadku, gdy wpływ będzie istotny zostanie wykonana dodatkowa analiza wrażliwości testująca wpływ założeń dotyczących użyteczności.

Tab. 25 Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Średnia	SE	Źródło
Anemia	0,084	0,008	Beusterien 2010 ⁴⁹
Biegunka	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Zmęczenie/astenia	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Infekcja	0,212	0,021	Tolley 2013 ⁵⁰
Leukopenia	0,177	0,018	Brak danych, założono tę samą wartość jak dla neutropenii
Neutropenia	0,177	0,018	Tolley 2013 ⁵⁰
Duszność	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Trombocytopenia	0,118	0,012	Tolley 2013 ⁵⁰
Krwawienie	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Migotanie przedsionków	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)

2.7.3 Kluczowe założenia dla wartości użyteczności

Ważne założenia wykonane na potrzeby analizy wymieniono poniżej.

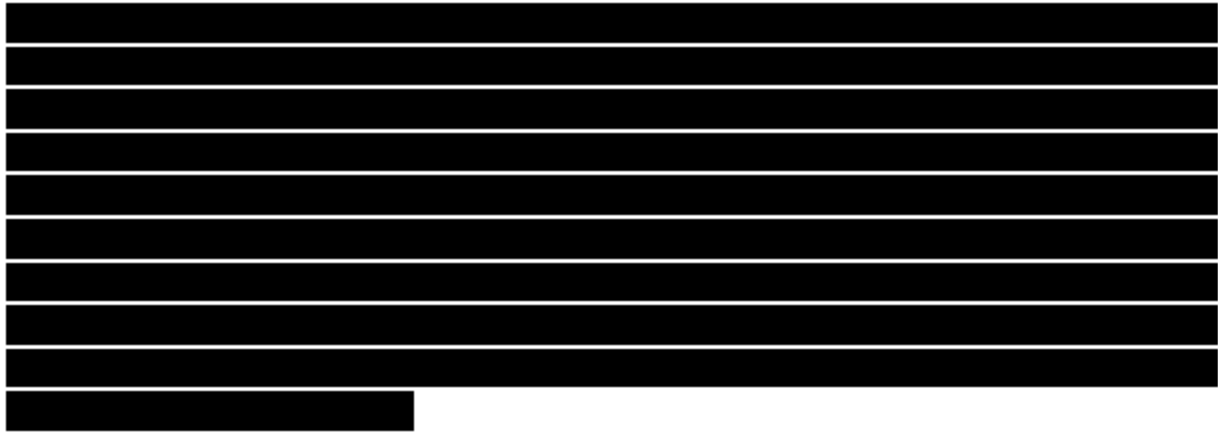
- Wartości użyteczności: bazowej, zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji, zwiększenia użyteczności wynikającego z PFS na kolejnej linii leczenia nie zależą od stosowanej terapii.
- Założono, że względne zmiany występujące w publikacji Doorduijn 2005 dla stanu po progresji i w publikacji Beusterien 2010 dla PFS na kolejnej linii leczenia będą odpowiadać zmianom dla populacji MCL. Taka decyzja wynikała z braku danych dla populacji z MCL.
- Założono, że działania niepożądane 3 i 4 stopnia występują jednokrotnie, a ich koszt i związane z nimi zmniejszenie użyteczności są naliczane w pierwszym cyklu modelu. Takie założenie wynikało z braku informacji o krotności występowania działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia. Zgodnie z ChPL wystąpienie działań niepożądanych prowadzi do modyfikacji dawki ibrutynibu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego. Stąd też ryzyko występowania ponownego działania niepożądanego 3 lub 4 stopnia jest znacznie zmniejszone.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty programu lekowego

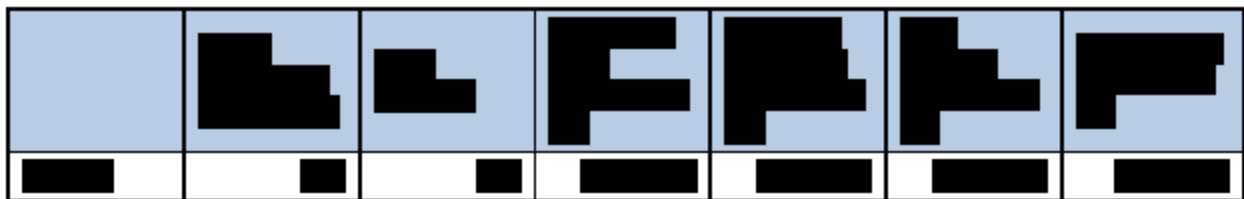
2.8.1.1 Koszt leku

Koszt ibrutynibu oszacowano na podstawie ceny zadeklarowanej przez wnioskodawcę.

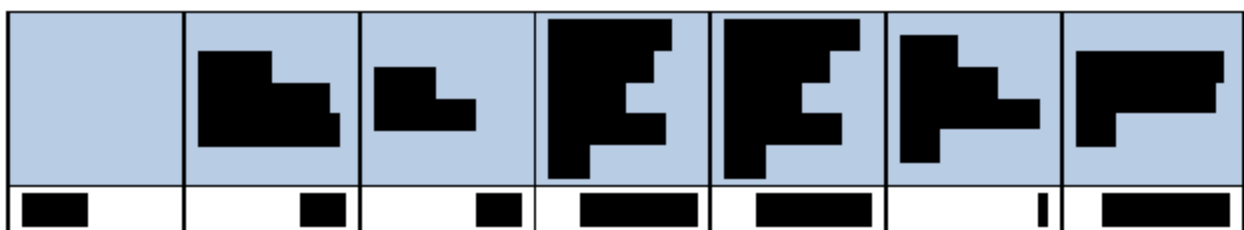
The content of this table is completely redacted with black bars.

Oszacowano również koszt po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Oszacowania zamieszczono w Tab. 26.

Tab. 26 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant bez RSS).⁵¹

The content of this table is completely redacted with black bars.

Tab. 27 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant z RSS).⁵¹

The content of this table is completely redacted with black bars.

2.8.1.2 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania oszacowano na podstawie harmonogramu badań w proponowanym programie lekowym. Założono, że pacjent odbywa 12 porad ambulatoryjnych rocznie związanych z monitorowaniem oraz wydaniem recepty na

preparat Imbruvica®. W propozycji programu lekowego określono konieczność wykonywania morfologii raz w miesiącu.

Tab. 28 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.⁵²

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 7.5).

Koszt diagnostyki w programie oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w innych programach lekowych dla innych nowotworów hematologicznych (Tab. 29).

Tab. 29 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego.⁵³

Kod	Nazwa	Wartość punktowa z a rok	Koszt miesięczny [zł]*
5.08.08.0000018	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	62,4	270,40
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	54	234,00
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	54	234,00
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)*	80,29	347,92
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia beksarotenenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego	61,73	267,50
Mediana			267,50

* 1 punkt =52 zł, 1 rok=12 miesięcy

Ryzyko niedoszacowania kosztu diagnostyki w programie wydaje się małe porównując małą liczbę badań uwzględnionych w harmonogramie dla proponowanego programu lekowego z liczbą badań wymienionych w obecnie obowiązujących programach lekowych (porównanie zamieszczone w modelu).

2.8.2 Koszt schematów chemioterapii

2.8.2.1 Koszt leków

Dawkowanie leków w schematach chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań klinicznych, w których stosowano wymienione schematy leczenia. W pierwszej kolejności analizowano badania kliniczne prowadzone w grupie pacjentów z MCL. W przypadku braku lub ograniczonej liczby badań w populacji MCL dla danego schematu brano pod uwagę również badania kliniczne w szerszej populacji, tj. w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Ponadto ustalone dawkowanie w schematach na podstawie badań klinicznych kontrolnie sprawdzono z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dla chłoniaków nieziarniczych. W przypadku braku niektórych danych w badaniach i wytycznych klinicznych poszukiwano dodatkowych informacji na stronach internetowych instytucji realizujących chemioterapię dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Tab. 30 Dawkowanie w schematach chemioterapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
Bendamustyna	90 mg/m ² 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożyłne, cykl 28 dni	6 cykli	Rigacci 2012, ¹⁷ Robinson 2008, ¹⁹ Rummel 2005, ²¹ Czuczman 2015, ⁹ Rummel 2016 ²²
R-CHOP	Rytuksymab: 375 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Cyklofosfamid: 750 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Doksorubicyna: 50 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Winkrystyna: 1,4-2 mg/m ² (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m ²) 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Prednizon: 100 mg/m ² 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni	8 cykli	Kluin-Nelemans 2012, ⁵⁴ Robak 2015, ⁵⁵ Lenz 2005, ⁵⁶ Delaure 2013, ⁵⁷ Furtado 2015 ¹²
R-COP (R-CVP); COP jak RCOP z wyłączeniem rytuksymabu	Rytuksymab: 375 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Cyklofosfamid: 750 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Winkrystyna: 1,4-2 mg/m ² (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m ²) 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Prednizon: 40 mg/m ² 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni	8 cykli	Marcus 2005 ⁵⁸
R-DHAP	Rytuksymab: 375 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu,	4 cykle	Delaure 2013, ⁵⁷ LyMa Trial Gouill 2010 abstrakt, ⁵⁹ Witzig 2008, ⁶⁰ Mey 2006

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
	<p>podanie doustne</p> <p>Cytarabina: 2000 mg/m², co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Cisplatyna: 100 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Cykl 21 dni</p>		
R-IVAC	<p>Rytuksymab: 375 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Cytarabina: 1000-2000 mg/m² (przyjęto wartość środkową 1500 mg/m²), co 12 godzin (4 dawki) 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Etopozyd: 60 mg/m² 1-5. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Ifosfamid: 1000-1500 mg/m² (przyjęto wartość środkową 1250 mg/m²) 1-5. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Mesna: 300 mg/m² i 600 mg/m² 1-5. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Metotreksat: 12 mg 5. dzień cyklu, podanie dokanałowe</p> <p>Folinian wapnia: 15 mg, 24 godziny po metotreksacie, podanie doustne</p> <p>G-CSF 5μg/kg, (do osiągnięcia liczby granulocytów >1 x 10⁹/l, założono 7 podań), podanie podskórne</p> <p>Cykl 21 dni</p>	5 cykli	<p>Brak badań klinicznych w populacji z MCL lub z chłoniakiem nieziarnicznym. Do określenia dawkowania wykorzystano opis schematu zamieszczony w wytycznych PTOK⁶¹ dla chłoniaka Burkitta (chłoniak nieziarniczny). Długość cyklu określono na podstawie danych ze strony internetowej Cancer Therapy Advisor⁶², natomiast liczbę podań G-CSF na podstawie schematu opisanego na stronie NHS England⁶³ z uwagi na brak takiej informacji w polskich wytycznych. Liczba cykli na podstawie badania EPIC MCL.³⁰</p>
DHAP	<p>Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne</p> <p>Cytarabina: 2000 mg/m², co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Cisplatyna: 100 mg/m² 1. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Cykl 21 dni</p>	4 cykle	Delaure 2013 ⁵⁷
ESHAP	<p>Etopozyd: 60 mg/m² 1-4. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Metylopreznizolon: 500 mg/m² 1-4. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Cytarabina: 2000 mg/m² 5. dzień cyklu, podanie dożyłne</p> <p>Cisplatyna: 25 mg/m² 1-4. dzień cyklu,</p>	6 cykli	<p>Brak badań klinicznych w populacji MCL. Dostępne badania dla chłoniaków nieziarnicznych (głównie DLBCL). Dostępny opis schematu w wytycznych PTOK.⁶⁴ W analizie ekonomicznej</p>

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
	podanie dożyłne 21 lub 28 dni (na potrzeby analizy założono konserwatywnie 28 dni)		uwzględniono dawkowanie zgodne z wytycznymi. Długość cyklu określono na podstawie informacji zamieszczonej na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. ⁶⁵ Maksymalna liczba cykli na podstawie badania Osturk 2002 ⁶⁶ o takim samym dawkowaniu jak w wytycznych.
Gemcytabina	Gemcytabina: 1000 mg/m ² 1., 8., 15. dzień cyklu, podanie dożyłne Cykl 28 dni	6 cykli	Z uwagi na różnice w dawkowaniu pomiędzy badaniami w MCL Hitz 2009 ⁶⁷ i Trneny 2016 ⁶⁸ wybrano najnowsze badanie w populacji MCL Trneny 2016. W badaniu tym nie podano maksymalnej liczby cykli. Taką informację podano w innym badaniu z pacjentami z MCL o takim samym dawkowaniu jak w Trneny 2016, tj. w badaniu Dumontet 2001. ⁶⁹



2.8.2.2 Koszt podania

Koszt podania leków oszacowano uwzględniając zasadę opisaną w odnalezionym raporcie AOTM.⁷⁰

Przyjęto 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. 32. Szczegółowe opis przyjętych założeń zamieszczono poniżej.

2.8.2.2.1 Bendamustyna w monoterapii

Bendamustynę podaje się dożylnie we wlewie w dwóch następujących po sobie dniach (1. i 2. dzień cyklu). Cykl leczenia bendamustyną trwa 4 tygodnie.

Bendamustyna będzie podawana w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.2 R-CHOP

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu i doksorubicyny dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki podawane są 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-CHOP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.3 R-COP (R-CVP)

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki są podawane 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-COP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.4 R-DHAP

Podanie rytuksymabu i cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie

dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.8.2.2.5 R-IVAC

Rytuksymab podaje się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Również pierwszego dnia cyklu podawane są we wlewie dożylnym etopozyd, ifosfamid, mesna oraz cytarabina. Cytarabina podawana jest przez dwa pierwsze dni w dwóch dawkach co 12 godzin (łącznie 4 dawki leku). Etopozyd, ifosfamid oraz mesna podawane są przez przez 5 dni cyklu. W 5. dniu cyklu podawany jest dodatkowo metotreksat dokanałowo. 24 godziny po podaniu metotreksatu pacjent powinien przyjąć doustnie folinian wapnia. Od 2. doby po zakończeniu chemioterapii zalecane jest przyjmowanie podskórne czynnika pobudzającego rozwój kolonii granulocytowych - filgrastymu. Na potrzeby oszacowania kosztów założono, że lek będzie przyjmowany codziennie przez 7 kolejnych dni.⁶³ Cykl leczenia R-IVAC trwa 3 tygodnie.

Schemat R-IVAC będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

Założono, że filgrastym będzie stosowany samodzielnie przez pacjenta po wcześniejszym przeszkoleniu przez personel medyczny w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. Tym samym pacjent nie będzie musiał przychodzić dodatkowo na poradę ambulatoryjną związana z chemioterapią, co jest wygodniejsze dla pacjentów.

2.8.2.2.6 DHAP

Podanie cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.8.2.2.7 ESHAP

Podanie cisplatyny, metyloprednizolonu i etopozydu odbywa się we wlewie dożylnym od 1 do 4. dnia cyklu. W 5. dniu cyklu podaje się cytarabinę we wlewie dożylnym. Cykl trwa 28 dni.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału). Koszt metyloprednizolonu jest wliczony w koszt hospitalizacji.

2.8.2.2.8 Gemcytabina w monoterapii

Gemcytabinę podaje się we wlewie dożylnym 1., 8. i 15 dnia cyklu. Cykl trwa 28 dni.

Gemcytabina będzie podawana w ramach hospitalizacji jednodniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.8.2.2.9 COP

Podanie winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki są podawane 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia COP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.10 Podsumowanie

Liczbę podań w cyklu dla wszystkich schematów zestawiono w Tab. 32.

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. 34), natomiast jako koszt jednostkowy wprowadzono wycenę punktu w leczeniu szpitalnym, tj. 52 zł. Tym samym koszt podania w cyklu będzie równy liczba punktów za świadczenia x 52 zł.

Tab. 32 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
Bendamustyna w monoterapii	Bendamustyna	Dożylne	1. i 2.	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
R-CHOP	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
	Dokсорubicyna	Dożylne	1.		łącznie
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Pre dnizon	Doustne	1.-5.		
R-COP (R-CVP)	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Pre dnizon	Doustne	1.-5.	-	-
R-DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Rytuksymab	Dożylne	1.		
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-
R-IVAC	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	4 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	1. i 2.		
	Etopozyd	Dożylne	1.-5.		
	Ifosfamid	Dożylne	1.-5.		
	Mesna	Dożylne	1.-5.		
	Metotreksat	Dokanałowo	5.		
	Folinian Wapnia	Doustnie	6.	-	-
G-CSF (Filgrastim)	Podskórne	7.-14.	-	-	
DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-
ESHAP	Etopozyd	Dożylne	1.-4.	Hospitalizacja hematologiczna	4 osobodni*
	Metyprednizolon	Dożylne	1.-4.		
	Cytarabina	Dożylne	5.		
	Cisplatyna	Dożylne	1.-4.		
Gemcytabina w monoterapii	Gemcytabina	Dożylne	1., 8., 15.	Hospitalizacja jednodniowa	3 x w cyklu
COP	Cyklofosfamid	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Pre dnizon	Doustne	1.-5.	-	-

* liczba osobodni liczona jako dzień wypisu - dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ

Tab. 33 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.⁷¹

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

Tab. 34 Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 32 i Tab. 33).

Tydzień	Liczba punktów za wykonane świadczenia								
	Bendamustyna	R-CHOP	R-COP	R-DHAP	R-IVAC	DHAP	ESHAP	Gemcytabina	COP
1	12	7	7	24	47	24	47	7	7
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	7	7	24	47	24	-	-	7
5	12	-	-	-	-	-	47	7	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	7	7	24	47	24	-	-	7
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	12	-	-	-	-	-	47	7	-
10	-	7	7	24	47	24	-	-	7
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	12	7	7	-	47	-	47	7	7
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	7	7	-	-	-	-	-	7
17	12	-	-	-	-	-	47	7	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	7	7	-	-	-	-	-	7
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	12	-	-	-	-	-	47	7	-
22	-	7	7	-	-	-	-	-	7
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.8.2.3 Koszt terapii wspomagającej

W celu oszacowania kosztów terapii wspomagającej poszukiwano informacji o dawkowaniu leków towarzyszących uwzględnionym schematom. Nie odnaleziono takich informacji na polskich stronach internetowych, natomiast informacje na stronach zagranicznych były niespójne.

Z uwagi na trudność w zidentyfikowaniu szczegółowego schematu dawkowania leków wspomagających i związanego z tym ryzyka przeszacowania tych kosztów podjęto

decyzję o pominięciu tych kosztów w analizie. Przyjęte założenie jest konserwatywne z uwagi, że zmniejsza koszt komparatora.

Ponadto zgodnie z art. 35 ustawy z 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst jedn.: Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) świadczeniobiorcy przyjętemu do szpitala lub innego przedsiębiorstwa podmiotu leczniczego wykonującego działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne w rozumieniu przepisów o działalności leczniczej oraz przy wykonywaniu zabiegów leczniczych i pielęgnacyjnych, diagnostycznych i rehabilitacyjnych przez podmioty uprawnione do udzielania świadczeń, a także przy udzielaniu przez te podmioty pomocy w stanach nagłych, zapewnia się bezpłatnie leki i wyroby medyczne, jeżeli są one konieczne do wykonania świadczenia.

Zgodnie z powyższym koszt leków znajdujących się na liście aptecznej stosowanych w premedykacji bendamustyny oraz schematów: R-CHOP, R-COP, R-DHAP, R-IVAC, DHAP, ESHAP i gemcytabiny jest wliczony w koszt hospitalizacji.

2.8.3 Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w modelu zostało zróżnicowane w zależności od:

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

Poszukiwano polskich danych dla MCL pozwalających na określenie zużycia zasobów zgodnie ze zróżnicowaniem występującym 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 MCL.⁷² Uzyskane odpowiedzi pozwoliły na wyznaczenie zużycia zasobów (██████). Z uwagi na skośność wartości podanych przez ekspertów klinicznych do modelu została wprowadzona mediana.

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

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

2.8.4 Koszty jednostkowe

2.8.4.1 Porada ambulatoryjna

Koszt porady ambulatoryjnej obejmującej badania (niezwiązane z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) został oszacowany jako świadczenie w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (Tab. 36). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wykonuje się świadczenie specjalistyczne 4-go typu.¹

Tab. 36 Koszt porady ambulatoryjnej.⁷³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	174,76

* 1 punkt = 10,28 zł (patrz Tab. 37)

Tab. 37 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej.⁷⁴

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. Markiewicza	9,80
Pomorski	Szpital im. Mikołaja Kopernika	10,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	10,00
Średnia arytmetyczna		10,28

2.8.4.2 Hospitalizacja

Koszt hospitalizacji (niezwiązanej z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) określono na podstawie statystyk JGP (Tab. 38). Konserwatywnie do

modelu wprowadzono koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o JGP dotyczące zaburzeń krzepliwości krwi, która jest często obserwowana w tej grupie chorych. Oszacowanie na podstawie grup, do których kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C85.7 wskazuje na większy koszt hospitalizacji (Tab. 39). Wartość oszacowaną na podstawie JGP z kodem kierunkowym ICD-10 C85.7 wykorzystano w analizie wrażliwości. Nie odnaleziono hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD-10 C83.1.

Tab. 38 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku.⁷⁵

Grupa	Liczba hospitalizacji	Udział	Koszt grupy [zł]
S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16018	28,59%	311,38
S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	25279	45,12%	569,60
S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	14725	26,28%	3365,55
Średnia ważona (waga: udział)			1230,67

Tab. 39 Koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C85.7 na podstawie statystyki JGP z 2015.⁷⁵

Nazwa JGP	Liczba pacjentów z rozpoznaniem Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego (C85.7)	Udział C85.7	Koszt grupy [zł]
S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI	266	13,59%	15508,55
S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA	792	40,45%	3561,97
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI	900	45,97%	779,06
Średnia ważona udziałem			3905,78

2.8.4.3 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi oraz koszt przetoczonych jednostek krwi. Liczbę przetaczanych jednostek określono na podstawie opinii ekspertów na 3.¹

Tab. 40 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.^{76,77}

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000940	Przetoczenie 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

2.8.4.4 Przetoczenie płytek krwi

Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem płytek oraz koszt przetoczonych jednostek. Liczbę przetaczanych jednostek przyjęto na 6 za opinią ekspertów klinicznych.¹

Tab. 41 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych.^{76,77}

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000943	Przetoczenie 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

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

Koszt czynników G-CSF oszacowano biorąc pod uwagę dawkowanie określone przez ekspertów klinicznych.⁷² Zgodnie z opinią filgrastym stosuje się w dawce 5 µg na kg masy ciała w 5-10 podaniach (średnio 7,5 podania) lub pegfilgrastym, w jednorazowym podaniu. Udział filgrastymu i pegfilgrastymu w refundacji w okresie od marca 2015 do lutego 2016 został wykorzystany do oszacowania średniego kosztu terapii (Tab. 42). Założono, że pacjenci stosują lek samodzielnie a tym samym koszt liczono na podstawie preparatów dostępnych w aptece.

Tab. 42 Koszt terapii czynnikiem G-CSF.

Nazwa	Wartość	Jednostka	Źródło
Dawkowanie filgrastymu	█	█	Opinia ekspertów ⁷²
Liczba podań filgrastymu	█		
Dawkowanie pegfilgrastymu	█	█	
Liczba podań perfilgrastymu	█		
Masa ciała	█	█	Patrz rozdział 1.1
Koszt filgrastymu za µg (perspektywa NFZ)	0,3843	zł	Obwieszczenie MZ obowiązujące od maja 2016, ⁷³ patrz Tab. 58
Koszt filgrastymu za µg (perspektywa wspólna)	0,4112	zł	
Koszt perfilgrastymu za dawkę (perspektywa NFZ)	2704,34	zł	Obwieszczenie MZ obowiązujące od maja 2016, ⁷³ patrz Tab. 43
Koszt perfilgrastymu za dawkę (perspektywa wspólna)	2707,54	zł	
Udział w refundacji dla terapii filgrastymem w 2015	60,2	%	Komunikat DGL za 2015 rok, za okres od stycznia do lutego 2015 i za okres od stycznia do lutego 2016
Udział w refundacji dla terapii pegfilgrastymem w 2015	39,8	%	
Koszt terapii czynnikiem G-CSF	1729,40 (1778,40)†	zł	Oszacowanie

* udział w refundacji terapii od marca 2015 do lutego 2016, udział dla dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych, tj. 7,5 podań filgrastymu w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała (pacjent o masie 77,3 kg) lub jedno podanie pegfilgrastymu; †poza nawiasem koszt z perspektywy NFZ, w nawiasie koszt z perspektywy wspólnej

Tab. 43 Koszt dawki pegfilgrastymu.⁷⁸

Nazwa	EAN	Koszt NFZ dawkę [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej za dawkę [zł]
Neulasta	5909990007523	2704,34	2707,54

Tab. 44 Udział w refundacji terapii czynników G-CSF na podstawie danych NFZ.⁷⁹

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych terapii w okresie od marca 2015 do lutego 2016*	Udział w refundacji w okresie od marca 2015 do lutego 2016*
Pegfilgrastym	35057	38,7%
Filgrastym	55549	61,3%

* dawkowanie jako opisane w Tab. 42

2.8.4.6 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin

Zgodnie z opinią ekspertów immunoglobuliny podawane są w dawce 0,4 g/kg masy ciała.¹ Koszt jednostkowy oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin zamieszczono w Tab. 41.

Tab. 45 Koszt grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin.^{76,77}

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

2.8.5 Koszt działań niepożądanych

W modelu uwzględniono działania niepożądane 3 lub 4 stopnia. Koszt leczenia tych działań oszacowano na podstawie danych NFZ, MZ, opinii ekspertów.⁸⁰ W przypadku braku danych od ekspertów informacje o zużyciu i kosztach uzupełniono na podstawie danych zamieszczonych w analizie ekonomicznej dla nowotworu złośliwego złożonej do AOTM.⁸¹

Tab. 46 Założenia dotyczące szacowania kosztów działań niepożądanych

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Procedura/leki	Odsetek pacjentów	Źródło
Anemia	Hospitalizacja w ramach jednej z JGP z zakresu S05-07 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰ Przypisana grupa JGP jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTM
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	Opinia ekspertów. ⁸⁰
	Porada u lekarza specjalisty - W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰ Przypisane świadczenie jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTM
	Erytropoetyna	■	Opinia ekspertów
Biegunka	Hospitalizacja w ramach JGP K26 - Zaburzenia w wodno-elektrolitowe	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Procedura/leki	Odsetek pacjentów	Źródło
	Porada u lekarza specjalisty - W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ³⁰ Przypisane świadczenie jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTM
	Loperamid w dawce 2 mg/dzień przez 5 dni	50%	Jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTM. Pacjenci niehospitalizowani przyjmują loperamid.
Zmęczenie/astenia*	Hospitalizacja w ramach JGP S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ³⁰ Przypisano JGP dla choroby układu krwiotwórczego o najniższej wycenie z uwagi na brak grupy z kodem dla zmęczenia.
	Porada u lekarza specjalisty - W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ³⁰
Infekcja	Hospitalizacja w ramach JGP S związanych z infekcją oraz grup D dla zapalenia płuc	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ³⁰ Wybrano JGP dla chorób infekcyjnych i zapalenia płuc z uwagi na brak szczegółów dotyczących typu infekcji występujących w tej grupie chorych.
	Porada u lekarza specjalisty - W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ³⁰ Z uwagi na brak danych o typie infekcji nie szacowano kosztów ewentualnej antybiotykoterapii. Oszacowanie obarczone było zbyt dużym błędem.
Leukopenia	Hospitalizacja w ramach JGP S05-S07 - zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi śledziona	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ³⁰ Kody JGP na podstawie innej analizy ekonomicznej złożonej do AOTM.
	2 porady u lekarza specjalisty - W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	40%	Pacjenci leczeni filgrastymem poza szpitalem.
	Filgrastym w dawce 5 µg/kg m.c. średnio 7,5 podania	■	Odsetek oraz dawkowanie na podstawie opinii ekspertów. ³⁰
Neutropenia	Hospitalizacja w ramach JGP S05-S07 - zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi śledziona	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ³⁰ Kody JGP na podstawie innej analizy ekonomicznej złożonej do AOTM.
	2 porady u lekarza specjalisty - W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	40%	Pacjenci leczeni filgrastymem poza szpitalem. Liczba porad za inną analizą ekonomiczną złożoną do AOTM.
	Filgrastym w dawce 5 µg/kg m.c. średnio 7,5 podania	■	Odsetek oraz dawkowanie na podstawie opinii ekspertów. ³⁰

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Procedura/leki	Odsetek pacjentów	Źródło
Duszność	Hospitalizacja w ramach JGP D37 - inne choroby układu oddechowego	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰ Wybrano JGP D37 z uwagi na hospitalizacje w ramach tej grupy pacjentów z kodem kierunkowym dla duszności.
	1 porada u lekarza specjalisty - W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰ Typ świadczenia jak w innej analizie ekonomicznej złożonej do AOTM
Trombocytopenia	Hospitalizacja w ramach JGP S05-S07 - zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰ Kody JGP na podstawie innej analizy ekonomicznej złożonej do AOTM.
	5 jednostek krwinek płytkowych	■	Odsetek pacjentów oraz liczba jednostek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰
	2 porady u lekarza specjalisty - W11 świadczenie specjalistyczne 1. Typu	■	Odsetek na podstawie opinii ekspertów. ⁸⁰ Liczba porad z a inną analizą ekonomiczną złożoną do AOTM.
Krwawienie	Hospitalizacja w ramach JGP A01 - zabiegi wewnątrzczaszkowe z powodu poważnego urazu lub A76 - urazy głowy z istotnym uszkodzeniem mózgu leczone zachowawczo	■	Odsetek na podstawie opinii eksperta. ⁸⁰ Wybrano grupy JGP dla których sprawozdano krwotok podtwardówkowy urazowy. Takie krwotoki były raportowane jako działania niepożądane 3 stopnia w badaniu ibrutynibu Wang 2013. Z uwagi na brak informacji o możliwym udziale tych grup w leczeniu wyznaczono wartość średnią z dwóch grup.
Migotanie przedsionków	Hospitalizacja w ramach JGP E62 - zaburzenia rytmu serca >17 r.ż. <70 r.ż. bez powikłań	■	Odsetek na podstawie opinii eksperta. ⁸⁰
	1 porada u lekarza specjalisty - W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	■	Odsetek na podstawie opinii eksperta. ⁸⁰

2.8.5.1 Anemia

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ■■■■■ wymaga hospitalizacji a do kosztu hospitalizacji ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■⁸⁰

Oszacowanie kosztu anemii zamieszczono w Tab. 47.

Tab. 47 Oszacowanie kosztu leczenia anemii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	█	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07; średnia ważona liczbą wystąpień w 2015)	1 230,67 zł	Tab. 38
Odsetek wymagający przetoczenia krwinek czerwonych spośród hospitalizowanych	█	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt jednostki koncentratu/krwinek czerwonych	180,44 zł	Tab. 40
Liczba jednostek krwinek czerwonych	█	Opinia ekspertów ⁸⁰
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	█	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt porady	35,98 zł	Tab. 48
Koszt darbopoetyny w jednym podaniu	3572,10 zł	Tab. 49
Odsetek z podaniem darbopoetyny	█	Opinia ekspertów ⁸⁰
Liczba podań darbopoetyny	█	Opinia ekspertów ⁸⁰
Średni koszt leczenia anemii	2 162,04 zł	Oszacowanie

Tab. 48 Koszt porady u hematologa.⁷³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	35,98

* 1 punkt = 10,28 zł (patrz Tab. 37)

Tab. 49 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ.⁷⁸

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Koszt podania [zł] †
Arane sp	5909990340330	500 µg	3572,10	0,00	3572,10
Arane sp	5909990739035	500 µg	3572,10	0,00	3572,10
Średni koszt podania					3572,10

† 1 podanie to zgodnie z ChPL⁸² 500 µg podawane raz na 3 tygodnie

2.8.5.2 Biegunka

Biegunka 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją u █, █

█⁸⁰ Za inną analizą ekonomiczną przyjęto, że leczenie wiąże się z 1 poradą ambulatoryjną oraz podaniem loperamidu. Oszacowany koszt leczenia biegunki zamieszczono w Tab. 50.

Tab. 50 Koszt leczenia biegunki.

Procedura	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	████	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji JGP K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 466,00 zł	Tab. 51
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	████	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt porady	35,98 zł	Tab. 48
Odsetek pacjentów z terapią loperamidem	50%	Za inną analizą ekonomiczną ⁸¹
Koszt terapii loperamidem (zakup 1 opakowania leku)	3,78 zł (7,56 zł)*	Tab. 52
Średni koszt leczenia biegunki	503,66 zł (505,55 zł)*	Oszacowanie

* koszt z perspektywy NFZ oraz w nawiasie koszt z perspektywy wspólnej

Tab. 51 Koszt hospitalizacji z powodu biegunki.⁷⁵

Procedura	Koszt grupy w 2015 roku [zł]
K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1466,00

Tab. 52 Koszt terapii loperamidem.⁷⁸

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania	Koszt opakowania dla NFZ [zł]*	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]*
Loperamid WZF	5909990038220	60 mg	3,78	7,56

* terapia wymaga zakupu 1 opakowania (dawki 2 mg/dzień przez 5 dni)

2.8.5.3 Zmęczenie

Zgodnie z opinią ekspertów zmęczenie wiąże się z hospitalizacją u ██████████
██████████⁸⁰ Oszacowany koszt zmęczenia zamieszczono w Tab. 53.

Tab. 53 Koszt leczenia zmęczenia/astenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	████	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S04)	779,06	Tab. 54
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	████	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt porady	35,98 zł	Tab. 48
Średni koszt leczenia zmęczenia/astenii	46,15	Oszacowanie

Tab. 54 Koszt hospitalizacji z powodu zmęczenia/astenii.⁷⁵

Procedura	Koszt grupy w 2015 roku [zł]
S04: Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	779,06 zł

2.8.5.4 Infekcja

Zgodnie z opinią ekspertów infekcja wiąże się z hospitalizacją u [REDAKTOWANO].⁸⁰ Oszacowany koszt zmęczenia zamieszczono w Tab. 55.

Tab. 55 Koszt leczenia infekcji.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[REDAKTOWANO]	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji (średni koszt grupy dla JGP S i D)	3 203,28 zł	Tab. 56
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[REDAKTOWANO]	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt porady	35,98 zł	Tab. 48
Średni koszt leczenia infekcji	1 772,60 zł	Oszacowanie

Tab. 56 Koszt hospitalizacji z powodu infekcji.⁷⁵

	Liczba wystąpień w 2015	Udział	Koszt grupy w 2015 [zł]
Grupy S			
S57 INNE CHOROBY WIRUSOWE	2214	5,29%	1 116,54
S60 CHOROBY ZAKAŻNE NIEWIRUSOWE	20748	49,59%	1 996,84
S56 POSOCZNICA O CIĘŻKIM PRZEBIEGU	14015	33,50%	7 456,36
S55 GORĄCZKA NIEJASNEGO POCHODZENIA	4860	11,62%	1 336,29
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy S		100%	3 702,41
Grupy D			
D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	11901	14,36%	1 967,65
D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	26843	32,39%	1 328,15
D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	44126	53,25%	3 739,83
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy D		100%	2 704,14
Średnia arytmetyczna średnich dla grup S i D			3 203,28

2.8.5.5 Leukopenia/neturopenia

Eksperti kliniczni wskazali, że [REDAKTOWANO]

██████████⁸⁰ Oszacowany koszt leczenia leukopenii/neutropenii zamieszczono w Tab. 57.

Tab. 57 Koszt leczenia leukopenii/neutropenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	██████████	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07; średnia ważona liczbą wystąpień w 2015)	1 230,67 zł	Tab. 38
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	██████████	Opinia ekspertów ⁸⁰
Liczba porad	2	Inna analiza ekonomiczna złożona do AOTM ⁸¹
Koszt porady	35,98 zł	Tab. 48
Odsetek wymagających zastosowania filgrastymu	██████████	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt terapii filgrastymem (7,5 podania, dawka 5 µg/kg m.c.)	1 114,11 zł (1 192,03 zł)*	Tab. 42
Średni koszt leczenia leukopenii/neutropenii	1 646,82 zł (1 716,94 zł)*	Oszacowanie

* poza nawiasem koszt z perspektywy NFZ, w nawiasie zamieszczono koszt z perspektywy wspólnej

Tab. 58 Koszt terapii filgrastymem.^{78,79}

Nazwa	EAN	Koszt NFZ za µg [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej za µg [zł]	Udział w refundacji µg
Accofil	5055565713846	0,3761	0,4252	0,08%
Accofil	5055565713853	0,3801	0,4135	0,27%
Accofil	5055565713860	0,3847	0,3958	1,19%
Accofil	5055565713877	0,3855	0,3927	3,51%
Accofil	5055565726068	0,3433	0,3448	0,00%
Accofil	5055565726075	0,3362	0,3372	0,00%
Grastofil	5909991102500	0,3761	0,4252	0,04%
Grastofil	5909991102531	0,3847	0,3958	0,26%
Grastofil	5909991102548	0,3801	0,4135	0,25%
Grastofil	5909991102555	0,3855	0,3927	1,30%
Neupogen	5909990312214	0,3847	0,4638	0,28%
Neupogen	5909990830510	0,3761	0,5027	1,84%
Neupogen	5909990830527	0,3847	0,4676	1,33%
Neupogen	5909990830619	0,3801	0,4701	3,47%
Neupogen	5909990830626	0,3855	0,4645	2,86%
Nivestim	5909990904747	0,3815	0,4083	0,10%
Nivestim	5909990904778	0,3847	0,4147	5,31%
Nivestim	5909990904808	0,3855	0,4281	19,01%
Tevagrastim	5909990739387	0,3761	0,3867	0,46%
Tevagrastim	5909990739394	0,3837	0,3858	2,57%
Tevagrastim	5909990739400	0,3847	0,3858	0,77%
Tevagrastim	5909990739448	0,3791	0,3858	1,22%
Tevagrastim	5909990739455	0,3845	0,3858	7,89%
Tevagrastim	5909990739462	0,3847	0,3853	2,86%
Zarzio	5909990687763	0,3761	0,4272	0,89%
Zarzio	5909990687787	0,3847	0,3973	8,54%
Zarzio	5909990687800	0,3801	0,4281	4,19%
Zarzio	5909990687848	0,3855	0,3974	29,52%
Średni koszt terapii*		1114,11	1192,03	-

* średnia ważona (waga: udział w refundacji), terapia to 7,5 podań w dawce 5 µg/kg m.c., masa ciała to 77,3 kg

2.8.5.6 Duszność

Zgodnie z opinią ekspertów

⁸⁰ Oszacowany koszt zdarzenia zamieszczono w Tab. 59.

Tab. 59 Koszt leczenia duszności.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	■	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP D37)	1 762,64 zł	Tab. 60
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	■	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt porady	35,98 zł	Tab. 48
Średni koszt leczenia duszności	687,79 zł	Oszacowanie

Tab. 60 Koszt hospitalizacji z powodu duszności.⁷⁵

Procedura	Koszt grupy w 2015 roku [zł]
D37: Inne choroby układu oddechowego	1 762,64 zł

2.8.5.7 Trombocytopenia

Eksperti kliniczni wskazali, że ■
 ■⁷² Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 61.

Tab. 61 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	■	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07; średnia ważona liczbą wystąpień w 2015)	1 230,67 zł	Tab. 38
Odsetek wymagających przetoczenia płytek spośród hospitalizowanych	■	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt jednostki płytek	90,48 zł	Tab. 41
Liczba jednostek płytek	■	Opinia ekspertów ⁸⁰
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	■	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt porady ambulatoryjnej	35,98 zł	Tab. 48
Liczba porad ambulatoryjnych	2	Inna analiza ekonomiczna złożona do AOTM ⁸¹
Średni koszt leczenia trombocytopenii	485,79 zł	Oszacowanie

Tab. 62 Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.⁷⁷

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej za jednostkę	1,74	90,48

2.8.5.8 Krwawienie

Zgodnie z opinią ekspertów krwawienie wiąże się z hospitalizacją.^{80,72}

Tab. 63 Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia.⁷⁵

	Liczba wystąpień w 2015	Udział	Koszt grupy w 2015 [zł]
A01 Zabiegi wewnątrzczaszkowe z powodu poważnego urazu	5642	32,26%	7743,35
A76 Urazy głowy z istotnym uszkodzeniem mózgu leczone zachowawczo	11849	67,74%	1697,71
Średnia ważona (waga: udział)			3647,83

2.8.5.9 Migotanie przedsionków

Wystąpienie migotania przedsionków wiąże się z hospitalizacją u [REDACTED] [REDACTED].⁸⁰ Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 64.

Tab. 64 Koszt leczenia migotania przedsionków.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[REDACTED]	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt hospitalizacji (koszt JGP: E62)	785,79 zł	Tab. 65
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[REDACTED]	Opinia ekspertów ⁸⁰
Koszt porady ambulatoryjnej	35,98 zł	Tab. 48
Średni koszt leczenia migotania przedsionków	253,73 zł	Oszacowanie

Tab. 65 Koszt hospitalizacji z powodu migotania przedsionków.⁷⁵

Procedura	Koszt grupy w 2015 roku [zł]
E62: Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	785,79

2.8.6 Koszt kolejnej linii leczenia

Kolejny schemat jest dobierany indywidualnie dla pacjentów, na co wpływ ma wcześniejsze leczenie, czas wystąpienia progresji, występowanie odpowiedzi na wcześniejsze leczenie itp. Schematy stosowane w ramach kolejnej linii leczenia określono na podstawie wyników badania EPIC MCL dla grupy po minimum 2 liniach leczenia ([REDACTED]).³⁰ Koszty kolejnej linii leczenia oszacowano biorąc pod uwagę

oszacowane koszty schematów w rozdziale 2.8.2 oraz ich udziały w ramach kolejnej linii leczenia.

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ kosztu kolejnej linii leczenia na wyniki. Wpływ ten zbadano poprzez uwzględnienie w ramach wyboru lekarza najdroższego lub najtańszego schematu.

2.8.7 Koszt terminalny

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 66) 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.⁸³ Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto 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 6 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 68).

Tab. 66 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.⁸³

Świadczenie	Liczba osobodni w 2012	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2012 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	31183	627	49,73	61,77	2162,92
Opieka stacjonarna	8902	388	22,94	38,23	5036,05
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki					3261,22

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszty osobodni (Tab. 67)

Tab. 67 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.⁸⁴

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena*
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	219,50
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	43,49

* na podstawie kontraktów 6 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz Tab. 68)

Tab. 68
Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.⁷⁴

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.04)		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej Będkowo Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa	46,25
kujawsko-pomorski	NZOZ Dom Sue Ryder Prowadzony Przez Pallmed Sp. z o.o.	40
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	42
podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Domowa Opieka Paliatywna Dar-Med.	48
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	37
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	47,67
Średnia z 6 województw		43,49
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.04)		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej Będkowo Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa	200
kujawsko-pomorski	NZOZ Dom Sue Ryder Prowadzony Przez Pallmed Sp. z o.o.	230
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	225
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	210
podlaski	Hospicjum "Dom Opatrzności Bożej" Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej	210
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242
Średnia z 6 województw		219,50

2.9 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.

2.10 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

W scenariuszu podstawowym horyzont analizy wynosił 15 lat (uznany za horyzont dożywotni). Analiza w horyzoncie dożywotnim wymagała ekstrapolacji wyników badania. Każda ekstrapolacja wiąże się z niepewnością, dlatego w ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ horyzontu czasowego na wyniki analizy. Wykonano scenariusz ze skróceniem horyzontu czasowego do 10 lat.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Na podstawie kryteriów statystycznych i wizualnej oceny przebiegu krzywej do danych dla PFS z badania ibrutynibu dopasowano krzywą parametryczną o rozkładzie wykładniczym. Biorąc pod uwagę tylko kryteria statystyczne najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa o rozkładzie log-normalnym. Krzywa ta nie została uwzględniona w scenariuszu podstawowym z uwagi na wątpliwości prawdopodobieństwa klinicznego relatywnie dużego odsetka pacjentów w stanie PFS w końcowym okresie horyzontu czasowego. W ramach analizy wrażliwości zmieniono rozkład dla krzywej PFS z wykładniczego na log-normalny.

Założenia dotyczące przeżycia całkowitego

Dane z badania ibrutynibu dotyczące OS wymagały ekstrapolacji na horyzont czasowy analizy. Z każdą ekstrapolacją danych związana jest niepewność. Niepewność ta wymagała zbadania założeń ekstrapolacji w ramach analizy wrażliwości.

W scenariuszu podstawowym krzywą OS ekstrapolowano zgodnie z rozkładem wykładniczym. Wybór rozkładu był uzasadniony biorąc pod uwagę czynniki statystyczne, wizualną ocenę krzywej oraz kliniczne prawdopodobieństwo rozkładu.

W ramach analizy wrażliwości dla OS zmieniono rozkład wykładniczy na rozkład najlepiej dopasowany biorąc pod uwagę tylko kryteria statystyczne, tj. na rozkład log-normalny.

Dodatkowo wykonano scenariusz analizy wrażliwości, w których OS został oszacowany jako suma PFS i PPS. Dane dla PPS pochodziły z badania ibrutynibu – krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym. W scenariuszu tym zakłada się, że PPS jest taki sam dla ibrutynibu i komparatora. Tym samym różnica obserwowana dla OS będzie wynikała z różnicy w PFS.

Stopy dyskontowe

Zmieniono stopy dyskontowe zgodnie z wytycznymi AOTM.

Odsetek pacjentów na kolejnej linii leczenia

Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia w scenariuszu podstawowym został oszacowany na podstawie wyników badania obserwacyjnego EPIC MCL przeprowadzonego w polskiej populacji pacjentów z MCL. [REDACTED]

Koszt kolejnej linii leczenia

Koszt kolejnej linii leczenia wynikał z zastosowanego schematu. Schematy wykorzystywane w kolejnej linii leczenia określono na podstawie danych z badania EPIC MCL. Wykonano 2 scenariusze:

Koszt rutynowej opieki medycznej

Zwiększono i zmniejszono koszty poprzez modyfikację zużycia zasobów w stanach zdrowia wyróżnionych w modelu. Stworzono skrajne scenariusze wybierając największe wartości oraz najmniejsze wartości wskazane w ankiecie przez ekspertów klinicznych (patrz aneks [REDACTED]).

Użyteczności

Do określenia zmniejszenia użyteczności związanego z progresją wykorzystano badanie Doorduijn 2005, gdyż w badaniu zastosowano tę samą metodę pomiaru (pośrednią, EQ-5D) co w badaniu Dreyling 2016 a populacja w badaniu Doorduijn 2005 była zbliżona do populacji wnioskowanej (chłoniak nieziarniczny). W ramach analizy wrażliwości wykonano oszacowanie wykorzystując informację z publikacji Beusterien 2009 (przewlekła białaczka limfocytowa). W badaniu Beusterien 2009 stosowano bezpośrednią metodę pomiaru użyteczności. Z uwagi na ryzyko niespójności metod pomiaru oraz odnalezienie badania Doorduijn 2005 dane z badania Beusterien 2009 wykorzystano tylko w analizie wrażliwości.

Działania niepożądane

Wykonano scenariusz z pominięciem działań niepożądanych. Celem było sprawdzenie wpływu działań niepożądanych na wyniki modelu. W przypadku znacznego wpływu na wyniki zostaną przeprowadzone dodatkowe analizy wrażliwości testujące założenia wykonane w toku szacowania kosztów i zmniejszenia użyteczności wynikającego z wystąpienia działań niepożądanych.

Tab. 69 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Zmieniony parametr	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Zmienione założenie/wartość
Horyzont czasowy analizy	15 lat (dożywni)	10 lat
PFS – rozkład do ekstrapolacji krzywej	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z najlepiej dopasowanym rozkładem biorąc pod uwagę kryteria statystyczne (AIC, BIC), tj. rozkładem log-normalnym
OS – rozkład do ekstrapolacji krzywej	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z najlepiej dopasowanym rozkładem biorąc pod uwagę kryteria statystyczne (AIC, BIC), tj. rozkładem log-normalnym
OS- sposób szacowania	Bezpośrednio wyliczane OS	OS jako suma PFS i PPS. PPS na podstawie danych z ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016
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
Odsetek na kolejnej linii leczenia	██████	██████
Koszt kolejnej linii leczenia (poprzez udziały schematów w leczeniu)	████████████████████	██████████
	██████████████████	
	██████████████████	
	██████████████████	██████████
	██████████████████	
Koszty rutynowej opieki medycznej	Mediana dla zużycia zasobów podanych przez ekspertów w ankiecie	Najmniejsza podana wartość dla zużycia zasobów (patrz Tab. 70)
		Największa podana wartość dla zużycia zasobów (patrz Tab. 70)
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji	-36,6% według Doorduijn 2005. Wartość po progresji 0,463	-12,82% Według Beusterien 2009. Wartość po progresji 0,636
Działania niepożądane	Występują z częstością określoną przez dane z badania Hess 2009 i Dreyling 2016 (patrz Tab. 20)	Pominięcie działań niepożądanych w modelu (częstość działań wynosząca 0).

Tab. 70 Wartości zużycia zasobów na potrzeby analizy wrażliwości.

Kategoria	Opis zasobów	Wartości		
		Wartość bazowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Kategoria 1	Opis zasobów 1.1	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 1.2	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 1.3	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 1.4	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 1.5	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 1.6	0,00	0,00	0,00
Kategoria 2	Opis zasobów 2.1	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 2.2	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 2.3	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 2.4	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 2.5	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 2.6	0,00	0,00	0,00
Kategoria 3	Opis zasobów 3.1	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 3.2	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 3.3	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 3.4	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 3.5	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 3.6	0,00	0,00	0,00
Kategoria 4	Opis zasobów 4.1	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 4.2	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 4.3	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 4.4	0,00	0,00	0,00
	Opis zasobów 4.5	0,00	0,00	0,00

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

Wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Każda analiza uwzględniała 150 powtórzeń. Zmienne parametry wymieniono w tabeli poniżej. Wartości uwzględnione w PSA zamieszczono w arkuszu PSA modelu.

Tab. 71 Parametry zmieniane w ramach PSA

Parametr	Rozkład
Przeżycie wolne od progresji ibrutynibu	Macierz kowariancyjna
Przeżycie całkowite ibrutynibu	Macierz kowariancyjna
Czas do progresji na kolejnej linii leczenia	Macierz kowariancyjna
Koszt podania leków	Rozkład gamma
Koszty opieki rutynowej	Rozkład gamma
Koszt terminalny	Rozkład gamma
Koszt działań niepożądanych	Rozkład gamma
Użyteczność bazowa i w czasie PFS	Rozkład beta
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji	Rozkład beta
Zwiększenie użyteczności wynikające z PFS na kolejnej linii leczenia	Rozkład beta
Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych	Rozkład beta

Wartości zawarte są na arkuszu PSA w modelu

2.11 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.⁸⁵

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

2.12 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

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

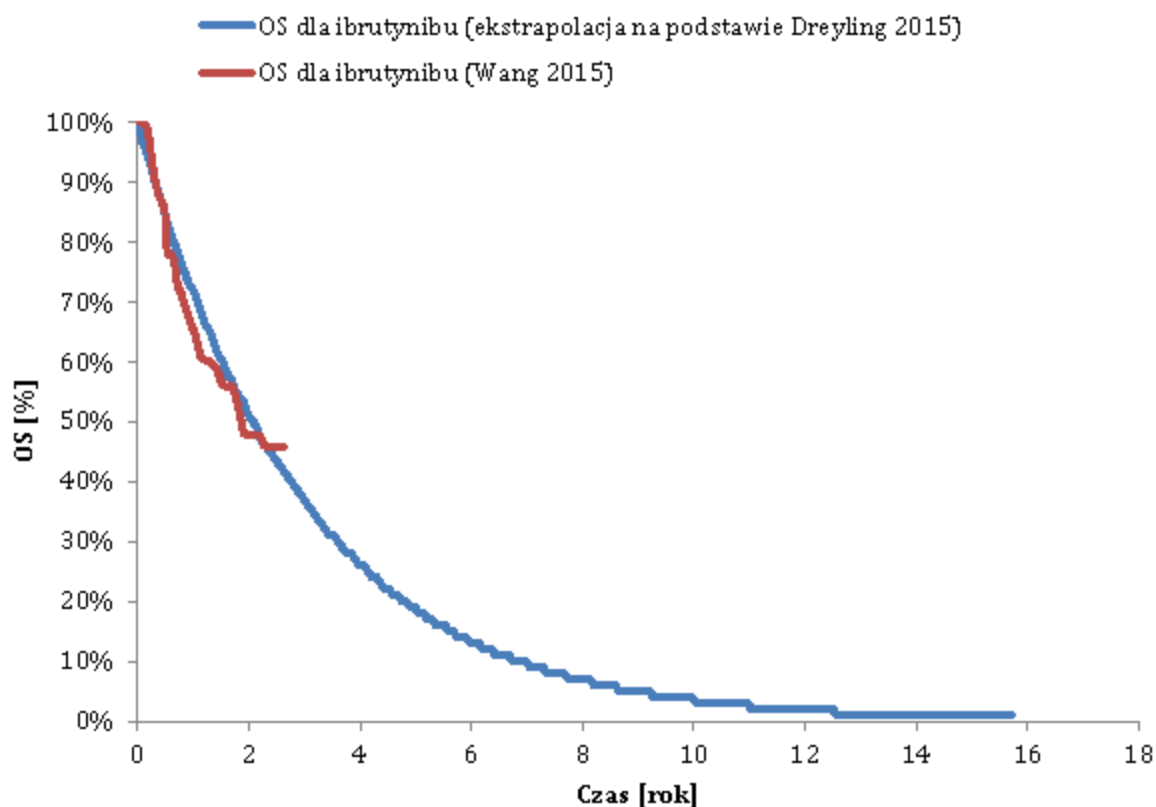
Walidacja konwergencji

Podjęto próbę walidacji konwergencji. W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w leczeniu MCL.

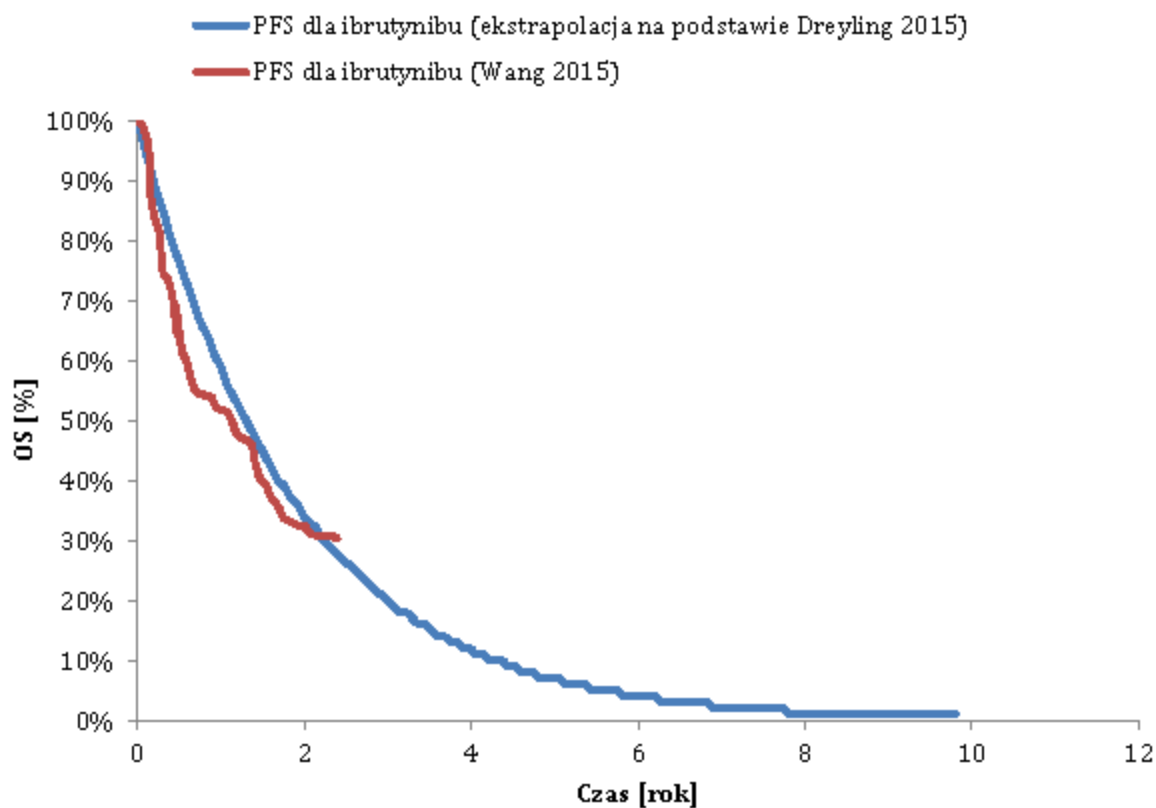
Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną przeprowadzono w oparciu o dane z dłuższej obserwacji badania Wang 2013 (opublikowane w Wang 2015). W badaniu tym została osiągnięta mediana OS dla ibrutynibu. Sprawdzono w ten sposób wiarygodność przeprowadzonej ekstrapolacji danych dla OS i PFS. Krzywą Kaplana-Meiera z publikacji Wang 2015 czytano za pomocą aplikacji WebPlotDigitizer⁸⁶ i naniesiono na wspólny wykres z krzywą OS/PFS wykorzystywaną w modelu w scenariuszu podstawowym. Porównanie krzywej z badania Wang 2015 oraz krzywej ekstrapolowanej na podstawie badania Dreyling 2016 wskazuje na właściwy przebieg (nachylenie) krzywej ekstrapolowanej zwłaszcza w kontekście dłuższej obserwacji pacjentów, która ma zasadniczy wpływ na modelowanie pacjentów w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej. Wyniki walidacji OS przedstawiono na Ryc. 13, natomiast PFS na Ryc. 14.

Ryc. 13 Wyniki walidacji zewnętrznej dla OS.



Ryc. 14 Wyniki walidacji zewnętrznej dla PFS.



3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Stosowanie ibrutynibu, w scenariuszu bez RSS, pozwala na [REDAKTOWANE] w 15-letnim horyzoncie czasowym. Różnica w koszcie całkowitym jest determinowana przede wszystkim kosztem leku. Oszczędności wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania). Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z wyborem lekarza. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykami. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu inkrementalnego do poziomu [REDAKTOWANE]. Wartość ICUR dla scenariusza z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] (Tab. 72, Tab. 73).

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są nieznacznie mniejsze. W modelu uwzględniono dopłaty pacjenta do leków dostępnych w aptece. Dopłaty te nie wpłynęły znacząco na wyniki analizy (Tab. 72, Tab. 73).

Tab. 72 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z RSS

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Ibrutynib	Wybór lekarza	Różnica	Ibrutynib	Wybór lekarza	Różnica
Koszt leków [zł]	████████	34 167,12	████████	████████	34 275,12	████████
Koszt podania leków [zł]	0,00	3 561,38	-3 561,38	0,00	3 561,38	-3 561,38
Koszty opieki nad chorym [zł]	17 567,70	4 438,22	13 129,49	17 567,70	4 438,22	13 129,49
Koszt działań niepożądanych [zł]	746,90	1 562,36	-815,45	756,04	1 600,08	-844,04
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	7 212,69	9 064,51	-1 851,82	7 234,97	9 092,51	-1 857,54
Koszt BSC [zł]	5 337,18	8 248,51	-2 911,33	5 337,18	8 248,51	-2 911,33
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	2 117,89	2 719,80	-601,91	2 122,21	2 725,35	-603,13
Koszt opieki terminalnej [zł]	2 828,16	2 986,60	-158,44	2 828,16	2 986,60	-158,44
Koszt całkowity [zł]	████████	66 748,50	████████	████████	66 927,77	████████
QALY	1,797	0,873	0,924	1,797	0,873	0,924
ICUR [zł/QALY]	-	-	████████	-	-	████████

Tab. 73 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy bez RSS.

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Ibrutynib	Wybór lekarza	Różnica	Ibrutynib	Wybór lekarza	Różnica
Koszt leków [zł]	████████	34 167,12	████████	████████	34 275,12	████████
Koszt podania leków [zł]	0,00	3 561,38	-3 561,38	0,00	3 561,38	-3 561,38
Koszty opieki nad chorym [zł]	17 567,70	4 438,22	13 129,49	17 567,70	4 438,22	13 129,49
Koszt działań niepożądanych [zł]	746,90	1 562,36	-815,45	756,04	1 600,08	-844,04
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	7 212,69	9 064,51	-1 851,82	7 234,97	9 092,51	-1 857,54
Koszt BSC [zł]	5 337,18	8 248,51	-2 911,33	5 337,18	8 248,51	-2 911,33
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	2 117,89	2 719,80	-601,91	2 122,21	2 725,35	-603,13
Koszt opieki terminalnej [zł]	2 828,16	2 986,60	-158,44	2 828,16	2 986,60	-158,44
Koszt całkowity [zł]	████████	66 748,50	████████	████████	66 927,77	████████
QALY	1,797	0,873	0,924	1,797	0,873	0,924
ICUR [zł/QALY]	-	-	████████	-	-	████████

Tab. 74 Analiza progowa: scenariusz podstawowy.

Progowa cena zbytu netto za opakowanie [zł]			
NFZ		Wspólna	
Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
████████	████████	████████	████████

3.2 Analiza wrażliwości

Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany przyjętych założeń na wyniki analizy. Największe zwiększenie wartości ICUR (ok. 9%) stwierdzono dla scenariusza z użytecznościami pochodzącymi z badania Beusterien 2009 (Tab. 75). Badanie to było przeprowadzone inną metodą (metoda

bezpośrednia) niż metoda zastosowana w scenariuszu podstawowym (metoda pośrednia). Ponadto metoda pośrednia (EQ-5D) jest metodą preferowaną zgodnie z wytycznymi NICE oraz projektem aktualizacji polskich wytycznych.⁸⁷

Sposób modelowania krzywych PFS i OS w scenariuszu podstawowym jest konserwatywny w porównaniu z założeniami analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości wybrano rozkłady uwzględniając tylko kryteria statystyczne.

Działania niepożądane miały marginalny wpływ na wyniki analizy z tego względu podjęto decyzję o braku testowania dodatkowych scenariuszy dla założeń dotyczących działań niepożądanych.

Wyniki pozostałych analiz wskazują, że zmiana parametrów i założeń modelu nie zmieniają w znaczący sposób wyników analizy. Zmiany te nie były jednokierunkowe.

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w tabelach poniżej.

Tab. 75 Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Zmiana względem scenariusza podstawowego			
	Scenariusz bez RSS		Scenariusz z RSS	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
Horyzont analizy 10 lat	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym	-6,9%	-6,9%	-5,9%	-5,9%
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym	-23,9%	-23,9%	-23,7%	-23,7%
Przeżycie całkowite jako suma PFS i PPS	-14,1%	-14,1%	-13,9%	-13,9%
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	-1,8%	-1,8%	-1,4%	-1,4%
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	-10,7%	-10,7%	-10,7%	-10,7%
Odsetek pacjentów na kolejnej linii leczenia za ramieniem ibrutinibu z badania Dreyling 2016	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów	■	■	■	■
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów	■	■	■	■
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2009	9,1%	9,1%	9,1%	9,1%
Pominięcie działań niepożądanych	0,1%	0,2%	0,2%	0,2%

Kolorem czerwonym oznaczono negatywny wpływ założenia na ICUR, natomiast na zielono pozytywny

Tab. 76 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa NFZ.

	Koszt leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Horyzont analizy 10 lat				
Ibrutynib	████████	1,769	████████	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,871	66 715,90	-
Różnica	████████	0,898	████████	████████
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym				
Ibrutynib	████████	2,69	████████	-
Wybór lekarza	31 576,93	1,139	67 147,69	-
Różnica	████████	1,551	████████	████████
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym				
Ibrutynib	████████	2,372	████████	-
Wybór lekarza	34 167,12	1,153	70 242,99	-
Różnica	████████	1,219	████████	████████
Przeżycie całkowite jako suma PFS i PPS				
Ibrutynib	████████	1,565	████████	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,487	61 485,72	-
Różnica	████████	1,078	████████	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów				
Ibrutynib	████████	1,737	████████	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,854	66 748,50	-
Różnica	████████	0,883	████████	████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów				
Ibrutynib	████████	1,959	████████	-
Wybór lekarza	34 326,82	0,924	68 495,63	-
Różnica	████████	1,035	████████	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów				
Ibrutynib	████████	1,959	████████	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,924	66 748,50	-
Różnica	████████	1,035	████████	████████
Odsetek pacjentów na kolejnej linii leczenia za ramieniem ibrutynibu z badania Dreyling 2016				
Ibrutynib	████████	1,799	████████	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,876	78 343,79	-
Różnica	████████	0,923	████████	████████
██				
Ibrutynib	████████	1,797	████████	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	83 030,73	-
Różnica	████████	0,924	████████	████████

	Koszt leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]				
Ibrutynib	[REDACTED]	1,797	[REDACTED]	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	58 653,72	-
Różnica	[REDACTED]	0,924	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib	[REDACTED]	1,797	[REDACTED]	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	54 589,52	-
Różnica	[REDACTED]	0,924	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib	[REDACTED]	1,797	[REDACTED]	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	152 676,08	-
Różnica	[REDACTED]	0,924	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2009				
Ibrutynib	[REDACTED]	1,961	[REDACTED]	-
Wybór lekarza	34 167,12	1,114	66 748,50	-
Różnica	[REDACTED]	0,847	[REDACTED]	[REDACTED]
Pominięcie działań niepożądanych				
Ibrutynib	[REDACTED]	1,797	[REDACTED]	-
Wybór lekarza	34 167,12	0,874	65 186,15	-
Różnica	[REDACTED]	0,923	[REDACTED]	[REDACTED]

	Koszt leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Różnica	██████	0,924	██████	██████
██				
Ibrutynib	██████	1,797	██████	-
Wybór lekarza	34 275,12	0,873	58 821,87	-
Różnica	██████	0,924	██████	██████
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib	██████	1,797	██████	-
Wybór lekarza	34 275,12	0,873	54 763,24	-
Różnica	██████	0,924	██████	██████
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib	██████	1,797	██████	-
Wybór lekarza	34 275,12	0,873	152 991,22	-
Różnica	██████	0,924	██████	██████
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2009				
Ibrutynib	██████	1,961	██████	-
Wybór lekarza	34 275,12	1,114	66 927,77	-
Różnica	██████	0,847	██████	██████
Pominięcie działań niepożądanych				
Ibrutynib	██████	1,797	██████	-
Wybór lekarza	34 275,12	0,874	65 327,69	-
Różnica	██████	0,923	██████	██████

Tab. 78 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa NFZ

	Koszt leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Horyzont analizy 10 lat				
Ibrutynib		1,769		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,871	66 715,90	-
Różnica		0,898		
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym				
Ibrutynib		2,690		-
Wybór lekarza	31 576,93	1,139	67 147,69	-
Różnica		1,551		
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym				
Ibrutynib		2,372		-
Wybór lekarza	34 167,12	1,153	70 242,99	-
Różnica		1,219		
Przeżycie całkowite jako suma PFS i PPS				
Ibrutynib		1,565		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,487	61 485,72	-
Różnica		1,078		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów				
Ibrutynib		1,737		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,854	66 748,50	-
Różnica		0,883		
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów				
Ibrutynib		1,959		-
Wybór lekarza	34 326,82	0,924	68 495,63	-
Różnica		1,035		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów				
Ibrutynib		1,959		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,924	66 748,50	-
Różnica		1,035		
Odsetek pacjentów na kolejnej linii leczenia za ramieniem ibrutynibu z badania Dreyling 2016				
Ibrutynib		1,799		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,876	78 343,79	-
Różnica		0,923		
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	83 030,73	-
Różnica		0,924		
Ibrutynib		1,797		-

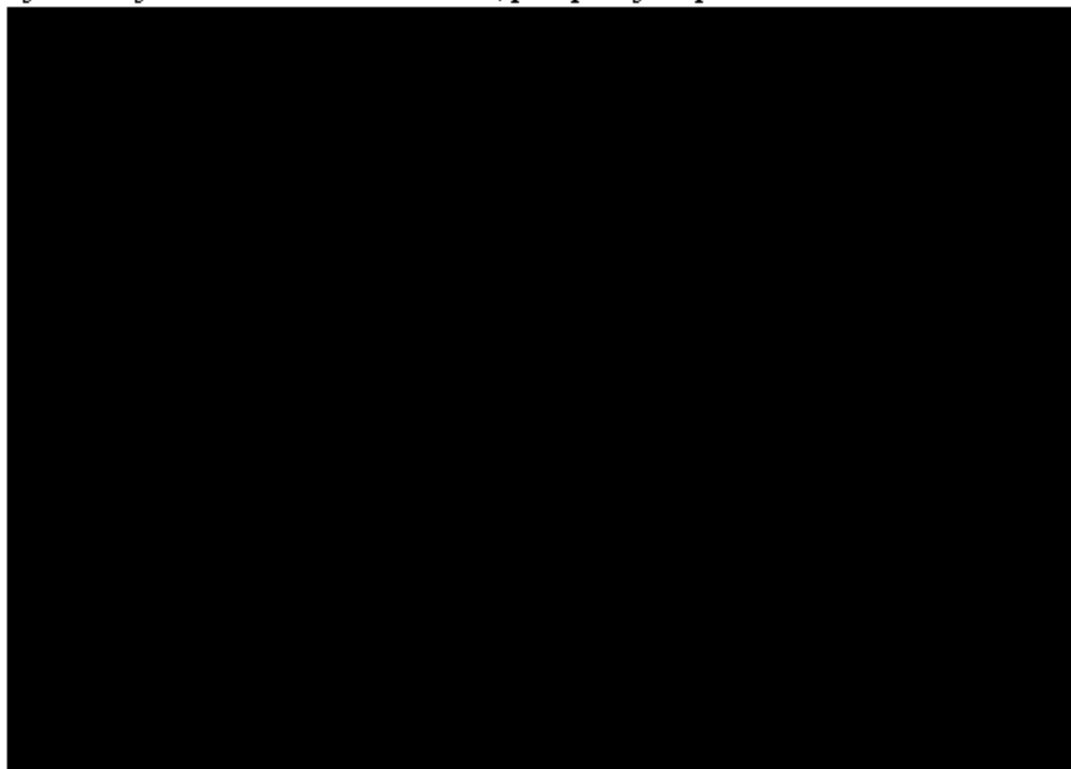
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	58 653,72	-
Różnica		0,924		
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	54 589,52	-
Różnica		0,924		
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,873	152 676,27	-
Różnica		0,924		
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2009				
Ibrutynib		1,961		-
Wybór lekarza	34 167,12	1,114	66 748,50	-
Różnica		0,847		
Pominięcie działań niepożądanych				
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 167,12	0,874	65 186,15	-
Różnica		0,923		

Tab. 79 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa wspólna.

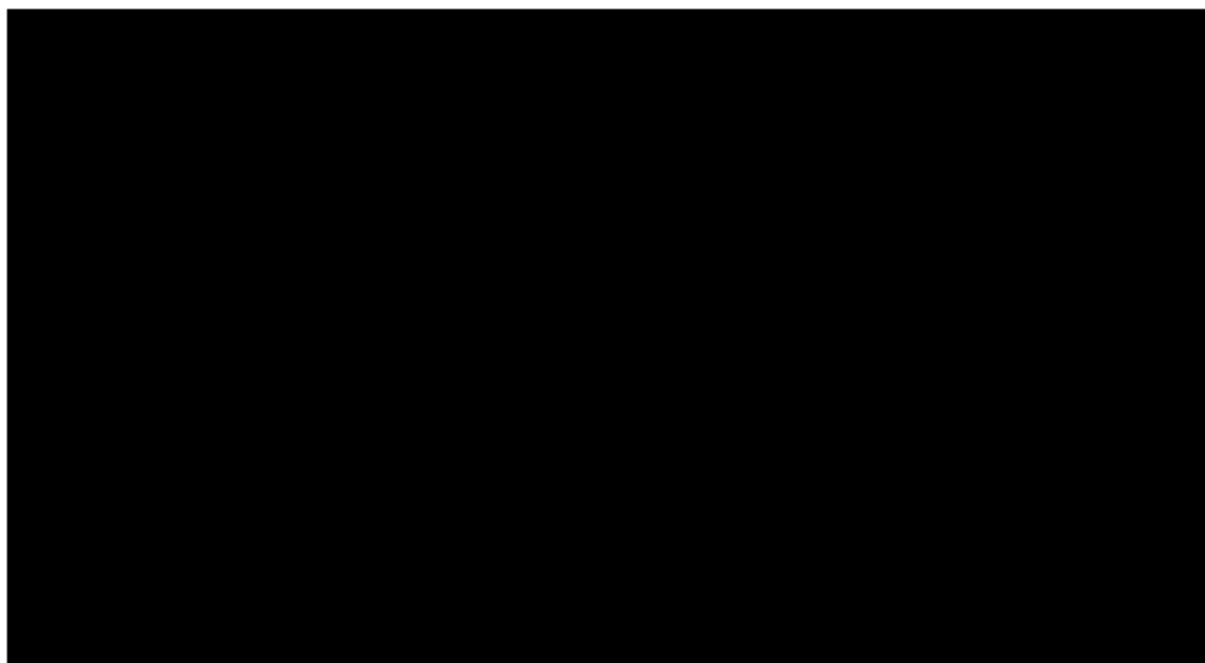
	Koszt leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Horyzont analizy 10 lat				
Ibrutynib		1,769		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,871	66 895,17	-
Różnica		0,898		
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym				
Ibrutynib		2,690		-
Wybór lekarza	31 678,02	1,139	67 320,32	-
Różnica		1,551		
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem log-normalnym				
Ibrutynib		2,372		-
Wybór lekarza	34 275,12	1,153	70 422,26	-
Różnica		1,219		
Przeżycie całkowite jako suma PFS i PPS				
Ibrutynib		1,565		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,487	61 664,99	-
Różnica		1,078		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów				
Ibrutynib		1,737		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,854	66 927,77	-
Różnica		0,883		
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów				
Ibrutynib		1,959		-
Wybór lekarza	34 435,25	0,924	68 676,24	-
Różnica		1,035		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów				
Ibrutynib		1,959		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,924	66 927,77	-
Różnica		1,035		
Odsetek pacjentów na kolejnej linii leczenia za ramieniem ibrutynibu z badania Dreyling 2016				
Ibrutynib		1,799		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,876	78 558,34	-
Różnica		0,923		
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,873	83 358,11	-
Różnica		0,924		
Ibrutynib		1,797		-

Wybór lekarza	34 275,12	0,873	58 821,87	-
Różnica		0,924		
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,873	54 763,24	-
Różnica		0,924		
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów				
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,873	152 991,42	-
Różnica		0,924		
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2009				
Ibrutynib		1,961		-
Wybór lekarza	34 275,12	1,114	66 927,77	-
Różnica		0,847		
Pominięcie działań niepożądanych				
Ibrutynib		1,797		-
Wybór lekarza	34 275,12	0,874	65 327,69	-
Różnica		0,923		

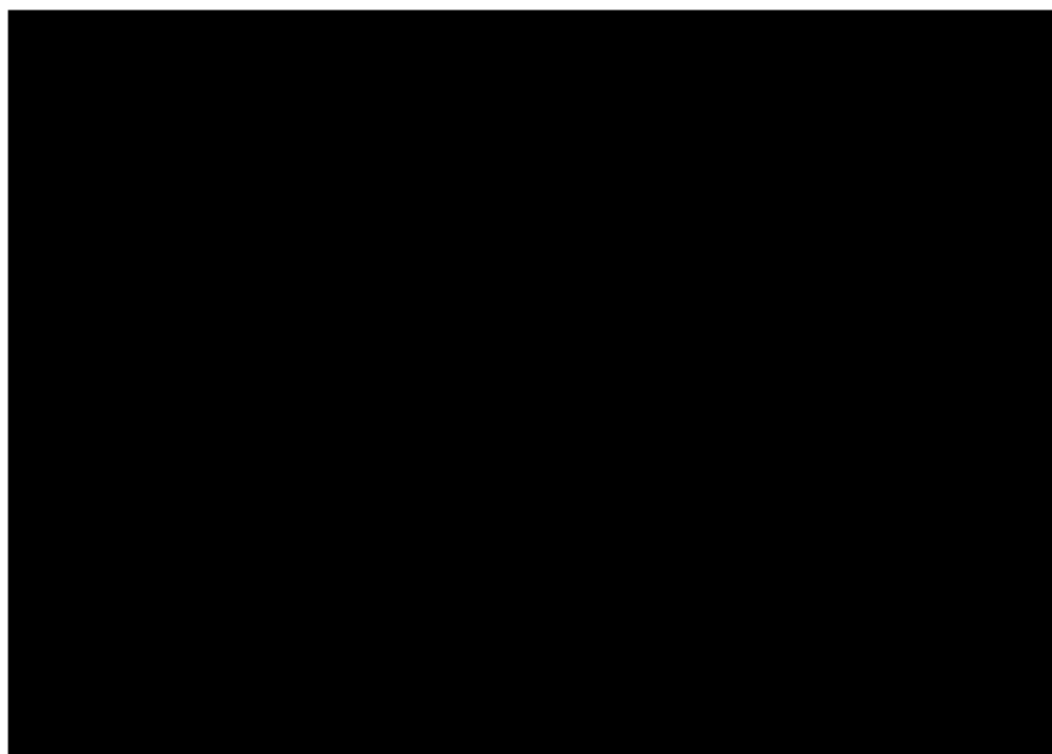
Ryc. 15 Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika.



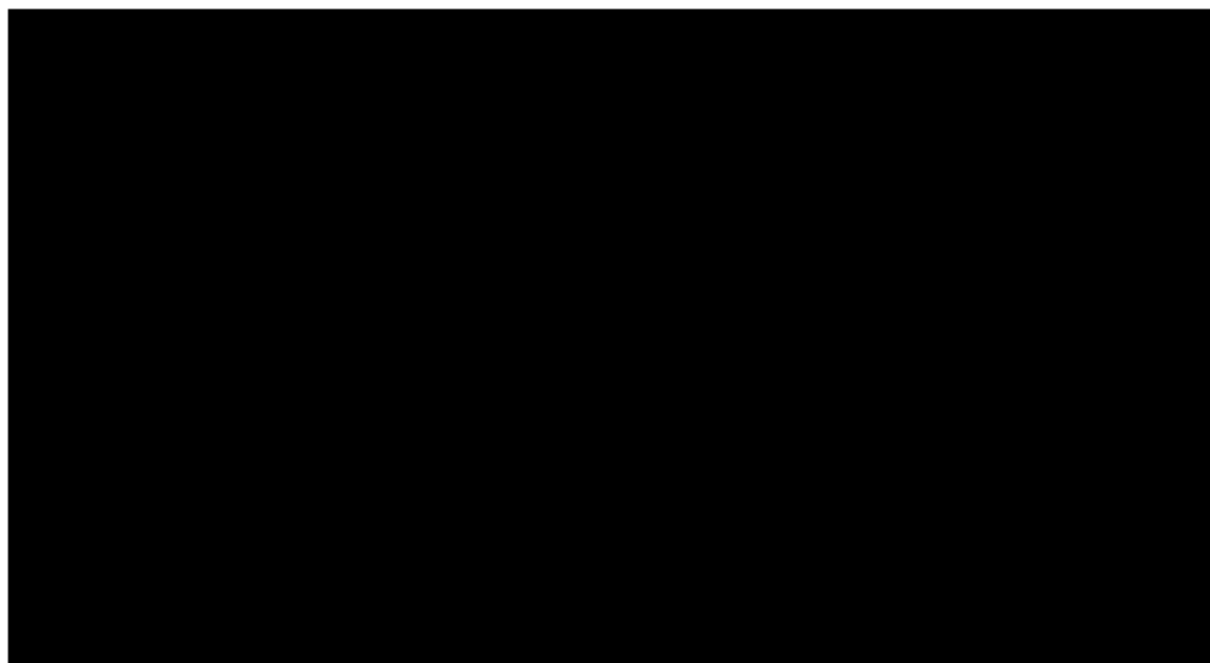
Ryc. 16 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika.



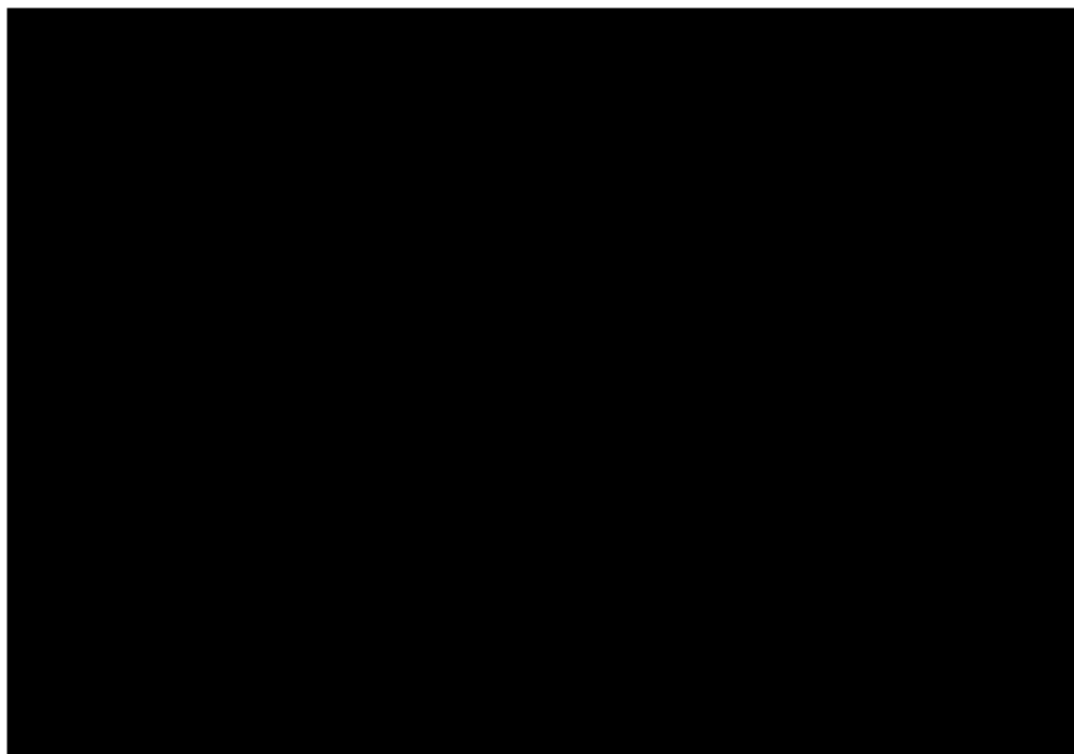
Ryc. 17 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.



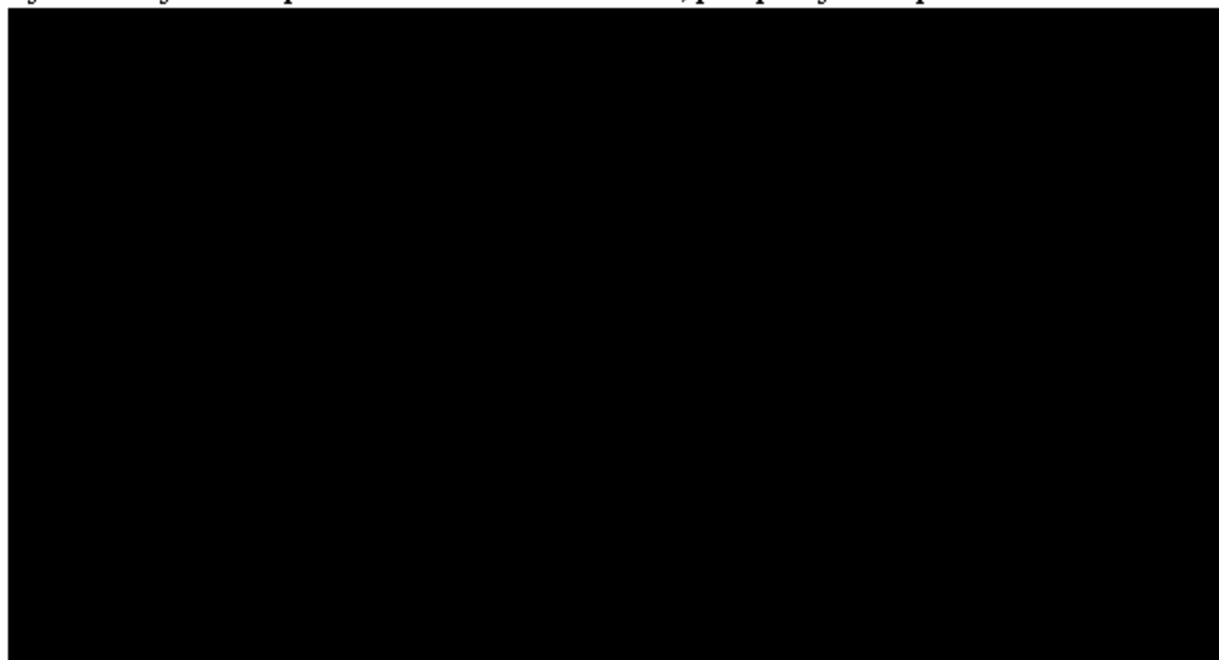
Ryc. 18 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.



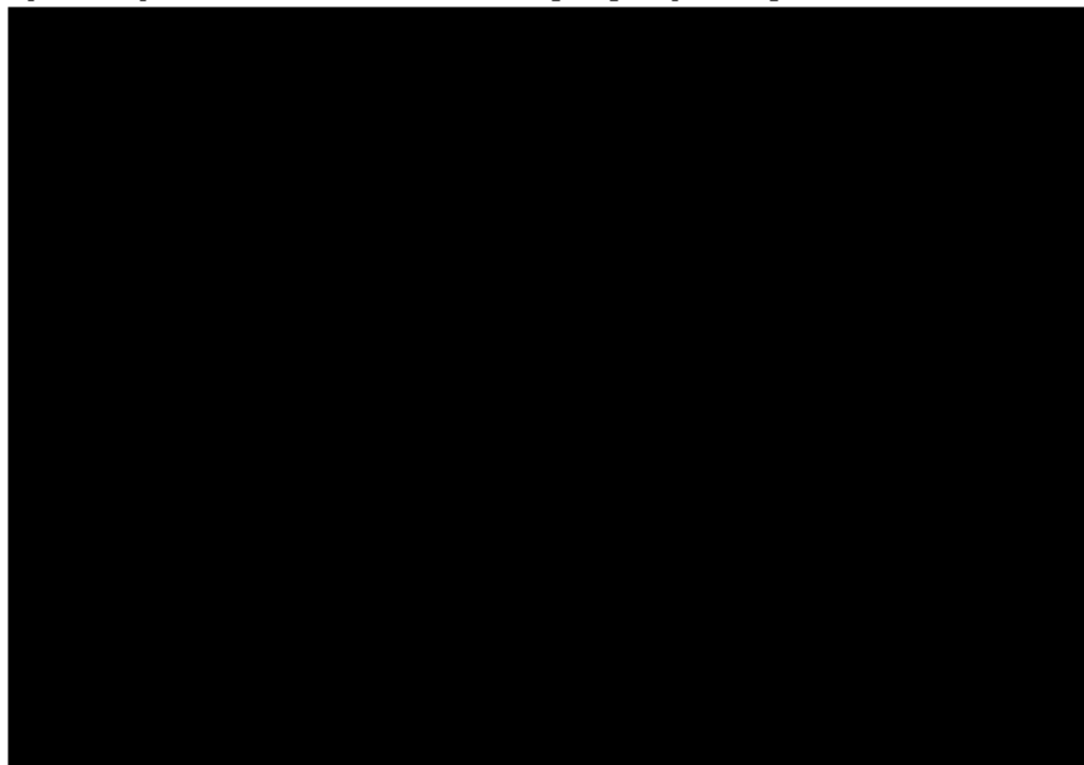
Ryc. 19 Wyniki PSA: scenariusz z RSS: perspektywa wspólna.



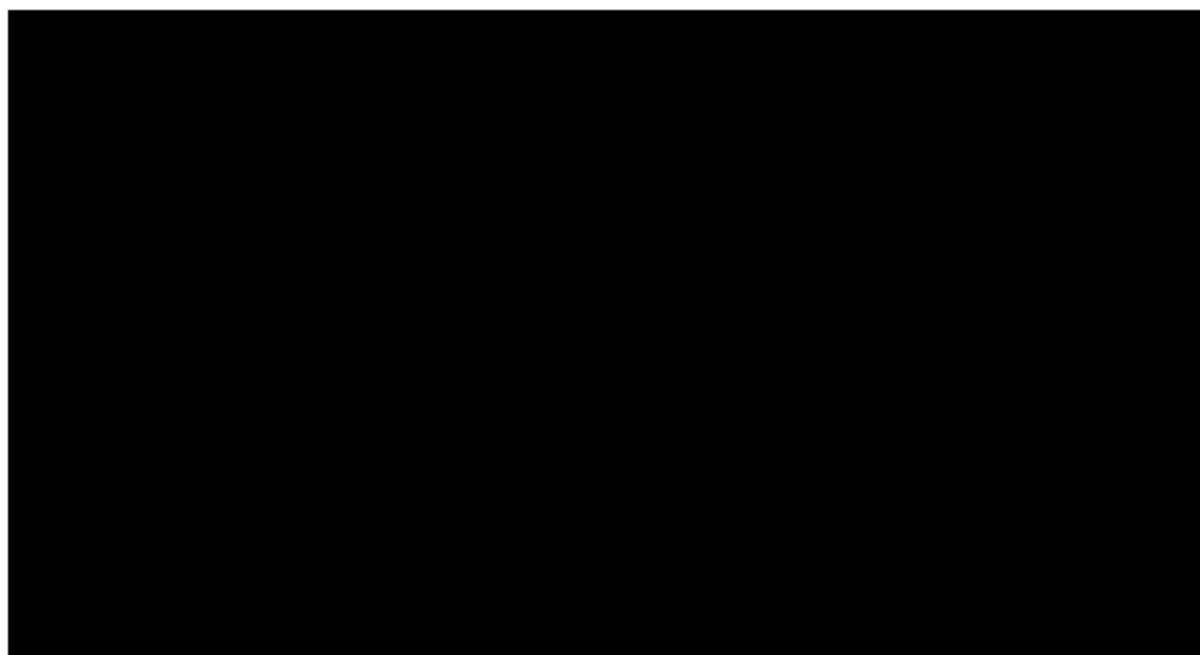
Ryc. 20 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa wspólna.



Ryc. 21 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS: perspektywa wspólna



Ryc. 22 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa wspólna



4 OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio lub pośrednio ibrutynibu z poszczególnymi schematami chemioterapii stosowanymi w Polsce. Mała liczba i słaba jakość badań dla innych interwencji niż ibrutynib jest związana z relatywnie małą liczbą pacjentów, gdyż MCL jest chorobą rzadką, sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416)^{88,89} oraz różnorodnością schematów stosowanych w leczeniu MCL. W toku przeglądu systematycznego analizy klinicznej odnaleziono badanie Hess 2009⁴ umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z wyborem lekarza. Komparator określony nazwą wybór lekarza to różne leki stosowane w leczeniu pacjentów z MCL dobierane indywidualnie do pacjenta przez lekarza prowadzącego terapię. Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz brak dobrej jakości badań klinicznych dla proponowanych w toku powstawania wniosku komparatorów, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, wyniki badania dot. realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL)³⁰ oraz wskazania ekspertów klinicznych zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z wyborem lekarza. Jest to koncepcja, w której określa się kilka wybranych sposobów leczenia MCL, a poszczególne dla nich wyniki są uśrednione. Wydaje się, że w przypadku tak dużego rozrzutu możliwości leczenia MCL zagregowane dane o skuteczności i bezpieczeństwie w sposób możliwie najbardziej wiarygodny oddadzą rzeczywistą praktykę kliniczną.

W ramach terapii określanej mianem wyboru lekarza u pacjentów z badania Hess 2009⁴ zastosowano wybraną monoterapię. Najczęściej wskazywane (obejmujące 65% leczonych) to dożylne zastosowanie gemcytabiny oraz fludarabiny. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z *Advisory Board*¹ uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji.¹ Podsumowując biorąc pod uwagę brak danych dla poszczególnych schematów chemioterapii oraz opinie ekspertów podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Hess 2009 do określenia skuteczności wyboru lekarza będącego odzwierciedleniem praktyki klinicznej w Polsce.

Innym ograniczeniem analizy jest krótki okres obserwacji przeżycia całkowitego z badania Dreyling 2016. W badaniu nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego. Ekstrapolacja krzywej w tym przypadku jest obarczona niepewnością. Wykonano walidację zewnętrzną oszacowania przeżycia całkowitego ekstrapolowanego

na podstawie danych z badania Dreyling 2016 w odniesieniu do danych z przedłużonej obserwacji badania Wang 2013³ (publikacja Wang 2015³⁶). W analizie z publikacji Wang 2015 została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego dla ibrutynibu. Porównanie krzywej OS z badania Wang 2015 oraz krzywej ekstrapolowanej na podstawie badania Dreyling 2016 wskazuje na właściwy przebieg (kształt) krzywej ekstrapolowanej zwłaszcza w kontekście dłuższej obserwacji pacjentów, która ma zasadniczy wpływ na modelowanie pacjentów w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej. W modelu wykonano analizy wrażliwości, w ramach której testowano zmianę założeń dotyczących modelowania OS. Zmieniono rozkład wykładniczy wybrany na podstawie kryteriów statystycznych i wizualnej oceny przebiegu krzywej na rozkład log-normalny wskazywany jako najlepiej dopasowany według kryteriów statystycznych. Przyjęte założenie w scenariuszu podstawowym okazało się konserwatywne. Ponadto w ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości zastosowano inne podejście do modelowania OS. Założono, że OS będzie sumą PFS i przeżycia po progresji (PPS) a PPS nie różni się pomiędzy ocenianymi interwencjami. Wariant ten również wskazuje na mniejszą wartość ICUR w porównaniu z wynikami scenariusza podstawowego.

W ramach przeglądu użyteczności nie odnaleziono opublikowanych wartości dla populacji MCL, które mogłyby zostać wykorzystane do sparametryzowania modelu. W badaniu Dreyling 2016 zostały wykonane pomiary EQ-5D, które pozwoliły na oszacowanie użyteczności dla stanu bazowego oraz PFS na leczeniu ibrutynibem. Z uwagi na metodykę zbierania danych nie było możliwe określenie użyteczności dla pozostałych stanów z modelu, tj. stanu po progresji, stanu PFS na kolejnej linii leczenia oraz zmniejszenia użyteczności po wystąpieniu działań niepożądanych. Pomiary EQ-5D były wykonywane w określonych punktach czasowych a nie w powiązaniu z wystąpieniem zdarzenia (działanie niepożądane, progresja). Pacjenci z działaniami niepożądanymi o największym nasileniu mogli przedwcześnie zaprzestawać terapii (przed dokonaniem pomiaru użyteczności) lub mogli mieć pomiar w dłuższym okresie czasu od wystąpienia zdarzenia. Nie stwierdzono zmiany użyteczności dla stanu po progresji w porównaniu ze stanem przed progresją, czego przyczyną mogą być ograniczenia posiadanych danych. Liczba obserwacji dla stanu po progresji była mała, a obserwacje z ramienia temsyrolimusu były dodatkowo zakłócone poprzez występujący w tym ramieniu *cross-over*. Użyteczności z badania Dreyling 2016 nie zostały opublikowane, ale szczegółową metodykę i wyniki oszacowania zamieszczono w aneksie. Ponadto wykonano walidację bazowej wartości użyteczności z badania Dreyling 2016 z odnalezioną wartością użyteczności w momencie rozpoczęcia badania w populacji pacjentów z MCL w abstrakcie konferencyjnym Cuyun 2009.¹⁰⁰ Wartość użyteczności a także charakterystyka populacji badania Dreyling 2016 była zbieżna z opisanymi w badaniu Cuyun 2009. Nie odnaleziono badań użyteczności dla populacji pacjentów z MCL dla stanów występujących w modelu z tego względu posłużono się badaniem w zbliżonej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. Przy wyborze badania kierowano się występowaniem wartości różnicy pomiędzy stanem PFS a stanem po progresji, metodą przeprowadzenia badania, populacją (chłoniak nieziarniczy - grupa do której należy MCL) oraz

charakterystyką i przebiegiem choroby. Starano się by w miarę możliwości zestaw użyteczności wprowadzony do modelu wyznaczony był jedną metodą, gdyż zastosowanie różnych metod wyznaczania użyteczności wprowadza niepewność oszacowań, co zostało podkreślone przez irlandzką agencję HTA.²⁷ Różnica użyteczności mierzonej EQ-5D w badaniu Doorduijn 2005 wyniosła 36,6%.⁹⁰ Populacja badania Doorduijn 2005⁹⁰ najlepiej odpowiada populacji wnioskowanej biorąc pod uwagę wszystkie dostępne, opublikowane dane.

Użyteczność dla stanu PFS na kolejnej linii leczenia określono na podstawie danych z publikacji Beusterien 2010. Wartości użyteczności w tym badaniu wyznaczono metodą bezpośrednią dla populacji z przewlekłą białaczką limfocytową (inny nowotwór hematologiczny). W badaniu Beusterien 2010 wartość dla stanu PFS różniła się od wartości raportowanej w badaniu Dreyling 2016. Z tego względu w celu zachowania wiarygodności do modelu ekonomicznego wprowadzono względną zmianę użyteczności po wystąpieniu PFS na kolejnej linii leczenia oszacowaną na podstawie danych z Beusterien 2010. Zwiększenie użyteczności z powodu PFS na kolejnej linii leczenia oszacowane na podstawie badania Beusterien 2010 wyniosło 4,41%.

5 Dyskusja

Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Analiza w scenariuszu podstawowym wykonana została w dożywotnym horyzoncie czasowym (15 lat). Takie założenie wynikało z wpływu leczenia na przeżycie pacjentów. Przyjęty horyzont pozwala na obserwację skutków terapii w ciągu całego życia modelowanej kohorty. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz uwzględniający zmniejszenie horyzontu czasowego analizy. Należy mieć na uwadze, że skracanie horyzontu nie ma uzasadnienia klinicznego, jednak pozwala sprawdzić, jak wyniki z końca horyzontu wpływają na wnioski z analizy.

Terapię ibrutinibem porównano z najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii refundowanymi w Polsce, które utworzyły wspólny komparator określony jako wybór lekarza. Schematy uwzględnione w wyborze lekarza odzwierciedlają praktykę kliniczną w Polsce, gdyż zostały określone na podstawie wyników badania ankietowego EPIC MCL [redacted]. Proces wyboru komparatora i jego uzasadnienie opisano szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku.³¹

Wpływ ibrutinibu na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) został określony na podstawie wyników badania randomizowanego ibrutinibu (Dreyling 2016). Skuteczność wyboru lekarza została określona na podstawie wyników porównania pośredniego metodą Buchera poprzez wspólną interwencję – temsyrolimus. Przed wykonaniem porównania pośredniego zbadano heterogeniczność badań. Nie zidentyfikowano znaczących różnic pomiędzy badaniami, które mogłyby ograniczać wiarygodność porównania pośredniego. Charakterystyka populacji obu badań była podobna w zakresie parametrów mających wpływ na rokowanie pacjentów.

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 zajmujących się leczeniem pacjentów z populacji wnioskowanej. Przeprowadzono ankietę z uwagi na brak opublikowanych danych dotyczących zużycia zasobów w Polsce dla chorych z MCL.⁷² 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 Dreyling 2016: stan bazowy oraz stan PFS podczas leczenia ibrutinibem. Wykorzystano te użyteczności z uwagi na zgodność populacji z badania z populacją wnioskowaną. Dodatkowo walidacja danych z badania Dreyling 2016 w oparciu o dane z innej populacji w MCL przebiegła pozytywnie. Analiza wyników badania Dreyling 2016 nie

pozwołała na wiarygodne określenie wpływu progresji, PFS na kolejnej linii leczenia oraz działań niepożądanych na użyteczność stanu zdrowia. Do określenia wpływu progresji na użyteczność konieczne było wykorzystanie wyników innych badań. Nie odnaleziono badań użyteczności dla populacji pacjentów z MCL dla stanów występujących w modelu z tego względu posłużono się badaniem w zbliżonej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. Przy wyborze badania kierowano się występowaniem wartości różnicy pomiędzy stanem PFS a stanem po progresji, metodą przeprowadzenia badania, populacją (chłoniak nieziarniczy – grupa do której należy MCL) oraz charakterystyką i przebiegiem choroby. Starano się by w miarę możliwości zestaw użyteczności wprowadzony do modelu wyznaczony był jedną metodą. Zgodnie z wytycznymi NICE i propozycją aktualizacji wytycznych AOTM^{B7} preferowaną metodą wyznaczenia użyteczności jest metoda pośrednia EQ-5D. Nie odnaleziono wartości zmniejszenia użyteczności wynikającej z PFS na kolejnej linii leczenia, która wyznaczona by była metodą pośrednią. Tym samym podjęto decyzję o wykorzystaniu informacji z badania przeprowadzonego metodą bezpośrednią - Beusterien 2010⁴⁹. Badanie przeprowadzono w populacji generalnej Wielkiej Brytanii metodą loterii. Oceniane stany zdrowia dotyczyły populacji z przewlekłą białaczką limfocytową. Z uwagi na inną wartość dla stanu PFS niż w badaniu Dreyling 2016 posłużono się wartościami względnymi oszacowanymi na podstawie wyników badania Beusterien 2010. Badanie Tolley 2013⁵⁰, również przeprowadzone w populacji z CLL wykorzystano uzupełniająco do określenia zmniejszenia użyteczności z powodu działań niepożądanych.

Wyniki

Stosowanie ibrutynibu, w scenariuszu bez RSS, pozwala na uzyskanie dodatkowego QALY w porównaniu do obecnie stosowanych schematów chemioterapii. Wynika to z wydłużenia czasu bez progresji, przeżycia całkowitego a także poprawie jakości życia pacjentów stosujących ibrutynib. Zastąpienie wyboru lekarza ibrutynibem wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym ok. ██████████ w 15-letnim horyzoncie czasowym. Różnica w koszcie całkowitym jest determinowana przede wszystkim kosztem leku. Ibrutynib w przeciwieństwie do chemioterapii nie jest podawany przez ściśle określony czas (kilka cykli), ale jest podawany ciągle do momentu wystąpienia progresji. Zaobserwowane oszczędności związane z leczeniem ibrutynibem zamiast dotychczasową chemioterapią wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania). Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z wyborem lekarza. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykiem. Jak

wykazała analiza wrażliwości działania niepożądane mają marginalny wpływ na wyniki analiza. Tym samym niepewność dotycząca działań niepożądanych nie ogranicza w znaczący sposób wiarygodności uzyskanych wyników. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu inkrementalnego do poziomu ██████████. Wartość ICUR dla scenariusza z RSS wyniosła ██████████. Zmiana perspektywy analizy na wspólną ma marginalny wpływ na uzyskiwane wyniki, co jest związane z odpłatnością pacjenta tylko za niektóre leki. Ponadto odpłatność za leki dla pacjenta jest relatywnie mała i dotyczy leków stosowanych wspomagająco w leczeniu. Wszystkie chemioterapeutyki są bezpłatne dla pacjenta.

Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono opis 1 analizy ekonomicznej dla populacji pacjentów z opornym lub nawracającym chłoniakiem z komórek płaszczka.²⁷ Analiza ekonomiczna została wykonana przez podmiot odpowiedzialny i oceniona przez irlandzką agencję HTA na potrzeby oceny efektywności kosztowej w kontekście refundacji ibrutynibu w populacji z MCL w Irlandii.

Analizę wykonano pierwotnie dla 15 letniego horyzontu czasowego. Na prośbę agencji HTA zastosowano horyzont 10-letni. Struktura modelu opisanego przez NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*) była podobna do struktury modelu przekazanego przez wnioskodawcę. Opisano te same stany zdrowia. Analizy różniły się źródłem danych do sparometryzowania modelu w zakresie skuteczności ibrutynibu i użyteczności dla stanu PFS. W modelu złożonym do irlandzkiej agencji HTA wykorzystano dane z badania jednoramiennego Wang 2013, natomiast w modelu przekazanym przez wnioskodawcę zaimplementowano wyniki badania randomizowanego Dreyling 2016. Ponadto w obu modelach użyteczności dla stanu po progresji i działań niepożądanych pochodziły z opublikowanych badań użyteczności. W niniejszej analizie wykorzystano użyteczności dla 2 głównych stanów (PFS i po progresji) wyznaczone tą samą metodą. Podczas gdy w analizie irlandzkiej korzystano z różnych metod, co zostało skrytykowane przez irlandzką agencję HTA jako wprowadzające dodatkową niepewność.

Tab. 81 Wyniki analizy opisanej w dokumentacji NCPE.²⁷

Analiza	Różnica QALY	Różnica kosztów (euro)	ICUR (euro/QALY)	Wynik PSA: prawdopodobieństwo efektywności kosztowej
NCPE: ibrutynib vs temsyrolimus	0,69	43 963	63 628	26%
NCPE: ibrutynib vs bortezomib	0,37	33 010	89 931	27%
Złożona przez podmiot odpowiedzialny: ibrutynib vs temsyrolimus	-	-	49 464	73%
Złożona przez podmiot odpowiedzialny: ibrutynib vs bortezomib	-	-	63 269	41%

6 WNIOSKI

Stosowanie ibrutynibu pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu do dotychczas stosowanego leczenia. Wynika to z wydłużenia czasu wolnego od progresji, przeżycia całkowitego a także poprawie jakości życia pacjentów stosujących ibrutynib.

Zastąpienie wyboru lekarza ibrutynibem wiąże się z dodatkowym kosztem wynikającym w głównej mierze z kosztu substancji czynnej. Ibrutynib w przeciwieństwie do chemioterapii nie jest podawany przez ściśle określony czas (kilka cykli), ale jest podawany ciągle do momentu wystąpienia progresji. Zaobserwowane oszczędności związane z leczeniem ibrutynibem zamiast dotychczasową chemioterapią wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania).

Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z wyborem lekarza. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykiem. Jak wykazała analiza wrażliwości działania niepożądane mają marginalny wpływ na wyniki analizy. Tym samym niepewność dotycząca działań niepożądanych nie ogranicza w znaczący sposób wiarygodności uzyskanych wyników.

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na wiarygodność przyjętych założeń dotyczących PFS i przeżycia całkowitego. Wyniki pozostałych analiz wrażliwości wskazują, że zmiana parametrów i założeń modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy. Zmiany te nie były również jednokierunkowe.

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 06.06.2016;
- Cochrane Library: do 06.06.2016;
- EMBASE do 06.06.2016.

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. 82, Tab. 83, Tab. 84). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

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. 23).

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 nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą
<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. 85. Wyniki z włączonej publikacji opisano w rozdziale zawierającym dyskusję.

Tab. 82 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 06.06.2016.

1	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	2616
2	"Quality of Life"[Mesh]	136281
3	"Value of Life"[Mesh]	5490
4	"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	8254
5	"Models, Economic"[Mesh]	11554
6	"Markov Chains"[Mesh]	11101
7	"Monte Carlo Method"[Mesh]	22430
8	"Decision Trees"[Mesh]	9432
9	economic* [tw]	547663
10	cost* [tw]	518025
11	costing* [tw]	3402
12	costly [tw]	25388
13	costed [tw]	244
14	price* [tw]	27304
15	pricing* [tw]	3820
16	pharmacoeconomic* [tw]	3245
17	"quality of life" [tw]	230116
18	qol* [tw]	25769
19	hrqol* [tw]	10219
20	"Quality adjusted life year*" [tw]	3462
21	qaly* [tw]	6749
22	cba [tw]	25397
23	cea [tw]	18813
24	cua [tw]	947
25	utilit* [tw]	147110
26	markov* [tw]	20540
27	"monte carlo" [tw]	43521
28	"decision tree" [tw]	4406
29	"decision model" [tw]	1326
30	(#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 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1313329
31	"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
32	"PCI 32765" [Supplementary Concept]	248
33	ibrutinib [tw]	531
34	imbruvica [tw]	23

35	"PCI-32765" [tw]	266
36	"PCI32765" [tw]	1
37	(#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36)	600
38	#30 and #37	18

Tab. 83 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 06.06.2016.

1	ibrutinib:ti,ab,kw	32
2	"PCI 32765":ti,ab,kw	2
3	"PCI-32765":ti,ab,kw	2
4	"PCI32765":ti,ab,kw	0
5	imbruvica:ti,ab,kw	8
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	33
	#7 in Trials	25
	#7 in Technology Assessments	8

Tab. 84 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 06.06.2016.

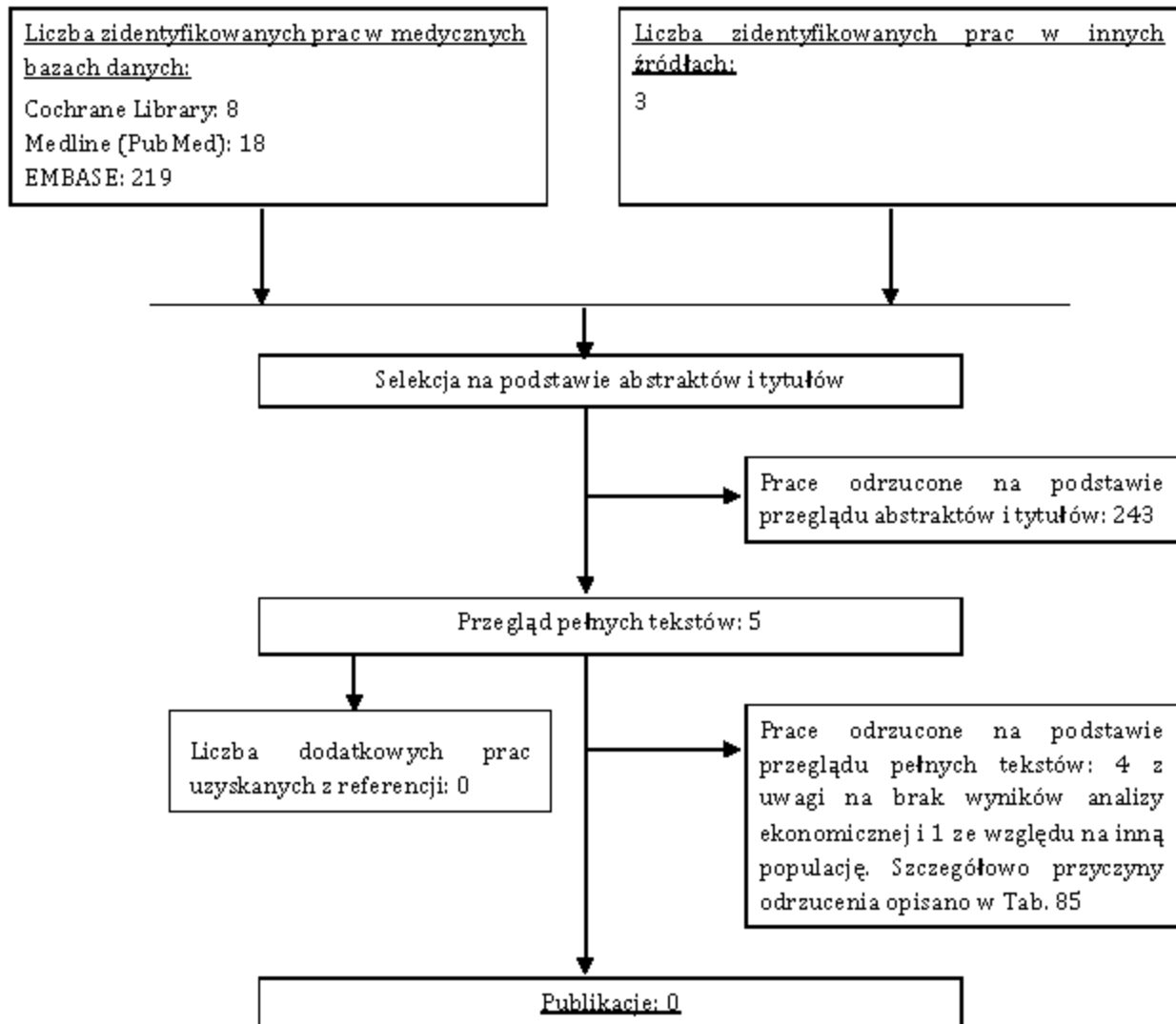
1	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	463957
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	333932
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	176
4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	15515
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	6508
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	173436
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	438436
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	29256
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5985
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	43562
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	3352
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	228493
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	13753
14	quality:ab,ti AND adjuste d:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	14727
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	11214
16	cb a:ab,ti AND [embase]/lim	9494

17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	22747
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	704
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	166674
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	15602
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	23987
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	81011
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	1379549
24	'ibrutinib'/exp OR 'ibrutinib'	1855
25	'pci 32765':ab,ti	168
26	'pci-32765':ab,ti	168
27	'pci32765':ab,ti	4
28	imbruvica:ab,ti	49
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	0
30	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	1910
31	#30 AND [embase]/lim	1856
32	#31 AND #23	219

Tab. 85 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Publikacja	Powód odrzucenia
IQWiQ 2015 ⁹¹	Brak wyników analizy ekonomicznej. Podany roczny koszt leczenia ibrutynibem.
Sarkozy 2015 ⁹²	Artykuł przeglądowy, brak wyników analizy ekonomicznej. Dotyczy innego wskazania.
Sanbetta 2014 ⁹³	Brak wyników analizy ekonomicznej, abstrakt konferencyjny
Shanafelt 2015 ⁹⁴	Tylko oszacowania kosztów. Brak szacowania efektów zdrowotnych leczenia.
Kanadyjska agencja HTA ⁹⁵	Wyniki dla populacji z przewlekłą białaczką limfocytową.
Jain 2015a ⁹⁶	Abstrakt konferencyjny. Inna populacja. Brak wyników dla ibrutynibu.
Jain 2015b ⁹⁷	Abstrakt konferencyjny. Inna populacja. Brak wyników dla ibrutynibu.

Ryc. 23 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 06.06.2016;
- Cochrane Library: do 06.06.2016;
- EMBASE: do 06.06.2016.

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. 86, Tab. 87, Tab. 88). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

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. 24).

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 opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 86 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 06.06.2016.

1	EQ 5D [tw]	4357
2	EuroQoL [tw]	3043
3	EQ-5D-3L [tw]	222
4	Utility [tw]	142655
5	QALY [tw]	5524

6	Time trade-off [tw]	918
7	standard gamble [tw]	727
8	health status indicator [tw]	38
9	cost-utility [tw]	3268
10	cost-effectiveness [tw]	43252
11	EQ5D [tw]	292
12	quality of life [tw]	230094
13	"Quality of Life"[Mesh]	136278
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	403455
15	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2268
16	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	3807
17	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	362
18	„Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
19	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
20	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0
21	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0
22	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0
23	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	4057
24	#14 and #23	112

Tab. 87 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 06.06.2016.

1	(EQ 5D):ti,ab,kw	1283
2	(EQ5D):ti,ab,kw	164
3	(EuroQoL):ti,ab,kw	1006
4	(EQ-5D-3L):ti,ab,kw	37
5	Utility:ti,ab,kw	7426
6	QALY:ti,ab,kw	1075
7	(Time trade-off):ti,ab,kw	164
8	(standard gamble):ti,ab,kw	91
9	(health status indicator):ti,ab,kw	157
10	(cost-utility):ti,ab,kw	1393
11	(cost-effectiveness):ti,ab,kw	16667
12	(quality of life):ti,ab,kw	47407
13	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	17782
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)	64570
15	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	51
16	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	203

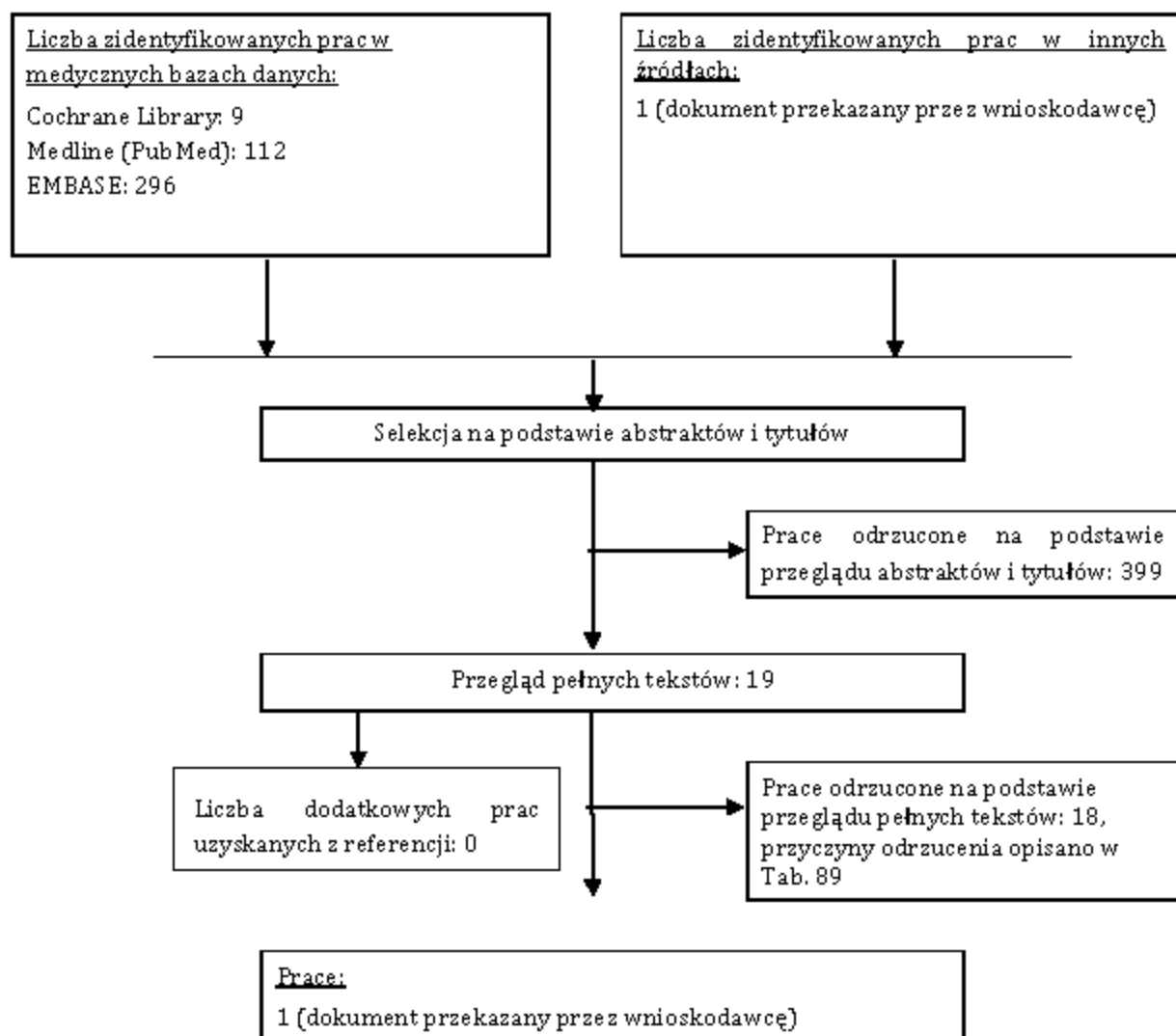
17	{Mantle-Cell Lymphomas}:ti,ab,kw	45
18	{Mantle-Zone Lymphoma}:ti,ab,kw	0
19	{Mantle-Zone Lymphomas}:ti,ab,kw	0
20	{Centrocytic Small-Cell Lymphoma}:ti,ab,kw	0
21	{Centrocytic Small-Cell Lymphomas}:ti,ab,kw	0
22	{Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated}:ti,ab,kw	16
23	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	223
24	#14 and #23	9

Tab. 88 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie EMBASE na dzień 06.06.2016.

1	'eq5d':ab,ti	7735
2	'eq5d':ab,ti	884
3	'euroqol':ab,ti	4441
4	'eq-5d-3l':ab,ti	350
5	'utility':ab,ti	186553
6	'qaly':ab,ti	9883
7	'time trade-off':ab,ti	1226
8	'standard gamble':ab,ti	877
9	'health status indicator':ab,ti	33
10	'cost-utility':ab,ti	4729
11	'cost-effectiveness':ab,ti	58120
12	'quality of life':ab,ti	268555
13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	497808
14	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	8829
15	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	8197
16	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	521
17	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	96
18	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10
19	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0
20	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0
21	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiate d'/exp	0
22	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	8992
23	#13 and #22	306
24	#13 AND #22 AND [embase]/lim	296

Ryc. 24

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



Tab. 89 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Publikacja	Powód odrzucenia
Burke 2012 ⁹⁸	Abstrakt konferencyjny. Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z MCL.
Burke 2016 ⁹⁹	Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Cuyun 2009 ¹⁰⁰	Abstrakt konferencyjny.
Gonsalves 2011 ¹⁰¹	Brak wartości użyteczności.
Knight 2007 ¹⁰²	Użyteczności dla innych populacji niż MCL.
Lachaine 2013 ¹⁰³	Abstrakt konferencyjny. Brak wartości użyteczności.
Novik 2011 ¹⁰⁴	Abstrakt konferencyjny. Brak wartości użyteczności.
Peng 2014 ¹⁰⁵	Abstrakt konferencyjny. Brak wartości użyteczności.
Rancea 2014 ¹⁰⁶	Brak wartości użyteczności.

Publikacja	Powód odrzucenia
Rodriguez 2009 ¹⁰⁷	Brak wartości użyteczności. Nie adekwatna populacja.
Ruan 2009 ¹⁰⁸	Abstrakt konferencyjny. Brak wartości użyteczności.
Ruan 2010 ²⁰	Brak wartości użyteczności.
Ruan 2013 ¹⁰⁹	Abstrakt konferencyjny. Brak wartości użyteczności.
Ruan 2014 ¹¹⁰	Abstrakt konferencyjny. Brak wartości użyteczności.
Witzens-Harig 2009 ¹¹¹	Nie adekwatna populacja.
Yoong 2009 ¹¹²	Abstrakt konferencyjny. Brak wartości użyteczności.
Yost 2013 ¹¹³	Nie adekwatna populacja.
NICE TA370 ¹¹⁴	Wyniki użyteczności z badania MCL dotyczą populacji w wcześniej nieleczonej. Użyteczność dla PFS na 1 linii leczenia oraz po progresji po 1 linii leczenia.

7.3 Struktura schematów dla wyboru lekarza w Polsce

Cel analizy

Określenie struktury schematów chemioterapii w Polsce dla komparatora określonego jako wybór lekarza.

Metoda

[Redacted text block containing the methodology description]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

Przedstawiono wyniki ankiety niezbędne do określenia struktury schematów leczenia, którą można będzie traktować jako komparator nazywany wyborem lekarza.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.4 Struktura schematów w kolejnej linii leczenia

Metodyka określenia struktury schematów kolejnej linii leczenia była tożsama z wykorzystaną do określenia struktury schematów dla wyboru lekarza. Z tym że źródłem danych do określenia struktury schematów kolejnej linii leczenia byli pacjenci z >2 liniami leczenia.



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

7.6 Metodyka dopasowania parametrycznego krzywych

Poniżej opisano sposób analizy danych dla OS i PFS z publikacji komparatora.

Pierwszym krokiem było szczytanie wartości z wykresu Kaplana-Meiera dla PFS i OS. Wartości te wykorzystano do wygenerowania danych dla pseudopojedynczych pacjentów zgodnie z metodą Hoyla i Henleya.¹¹⁶ Metoda ta wymaga podania liczby pacjentów rozpoczynających badanie oraz liczby cenzurowanych pacjentów. Trafność metody zwiększa się, gdy w publikacji są zawarte 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 większej 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 2013.¹¹⁷

1. Wykonano eksploracyjną analizę w postaci wykresów w celu wyboru właściwego rozkładu (spośród wykładniczego, Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego.).
2. Wybrano rozkład na podstawie kryteriów statystycznych AIC i BIC, wizualnej oceny przebiegu krzywej oraz klinicznego prawdopodobieństwa przebiegu krzywych (porównanie z innymi dostępnymi krzywymi).
3. Zaplanowano ocenę dopasowania krzywej poprzez porównanie wyników dopasowania z innymi opublikowanymi danymi, o ile takie dane byłyby dostępne.

7.7 Porównanie pośrednie

Wykonano porównanie pośrednie między ibrutynibem a wyborem lekarza przez wspólny komparator temsyrolimus. Przed wykonaniem porównania pośredniego zbadano heterogeniczność badań w celu oceny wiarygodności wyników porównania pośredniego. Wyniki porównania heterogeniczności badań opisano w rozdziale 2.5.

W porównaniu pośrednim wykorzystano dane dla ramienia temsyrolimusu z badania Hess 2009 o zbieżnym dawkowaniu jak w badaniu Dreyling 2016. Wyniki z drugiego ramienia temsyrolimusu badania Hess 2009 nie analizowano z uwagi na odmienne dawkowanie temsyrolimusu. Wykorzystano dane z badania Dreyling 2016 z analizy z datą odcięcia 17 czerwca 2015 roku.

Porównano odpowiedź na leczenie i PFS ocenione przez niezależną komisję oraz OS.

7.8 Wyniki ankiety wśród ekspertów

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

7.9 Analiza użyteczności z badania Dreyling 2016 (wykonana przez twórców modelu ekonomicznego)

[Redacted text block containing the main body of the utility analysis report, including a list of items and their associated utility values.]

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

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Ibrutinibem	
	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
8	1	1	1	1
9	1	1	1	1
10	1	1	1	1
11	1	1	1	1
12	1	1	1	1
13	1	1	1	1
14	1	1	1	1
15	1	1	1	1
16	1	1	1	1
17	1	1	1	1
18	1	1	1	1
19	1	1	1	1
20	1	1	1	1

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

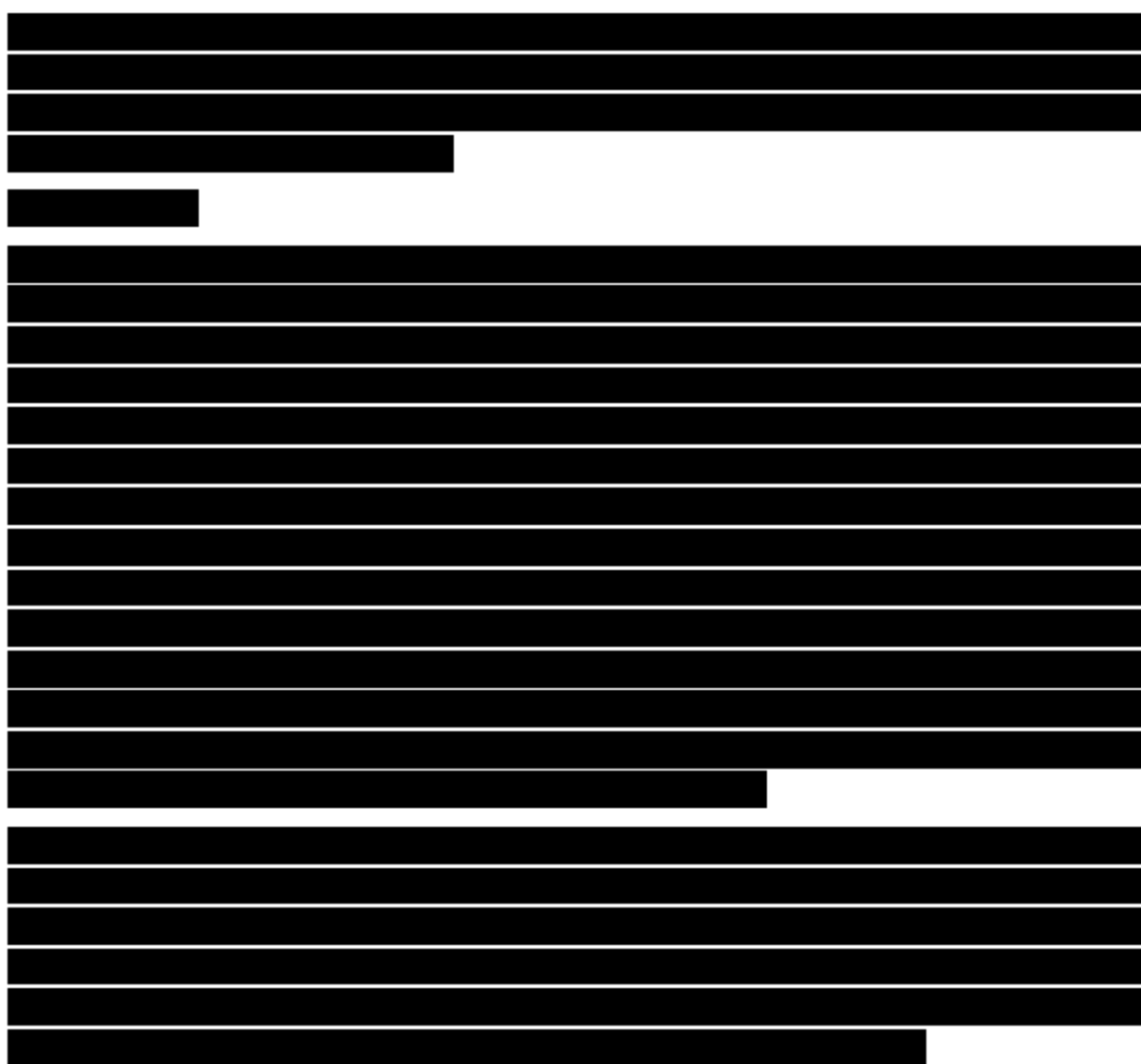
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



7.10 Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie danych z tablicy trwania życia z 2014 opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny (GUS).

Tab. 98 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci i wieku na podstawie tablicy trwania życia z 2014 roku opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny.¹¹⁸

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

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
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
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

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
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			

7.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 99


Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).³²

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 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.	Dane z obwieszczenia MZ z 25.04.2016
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 2.10, 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 7.1, 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• 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

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<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
<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 w 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 której różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.</p>	
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 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>	Wyniki porównania pośredniego badań randomizowanych wskazują na większą skuteczność ibrutynibu niż wyboru lekarza
<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; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której w spótczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze w spótczynników, o których mowa w pkt 2. 	
<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 2.9
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 2.7.1, 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	Rozdział 2.10
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 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 3.2

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 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.	Rozdział 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 stopnia szczegółowości umożliwiającego je jednoznacznie zidentyfikację 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.....	13
Tab. 2 Parametry charakteryzujące populację pacjentów z MCL.....	14
Tab. 3 Porównanie struktury leków w ramieniu wyboru lekarza w badaniu Hess 2009 i w praktyce klinicznej w Polsce.....	18
Tab. 4 Przykład ilustrujący sposób szacowania odsetka pacjentów w stanie PPS dla alternatywnej metody szacowania OS.....	27
Tab. 5 Zestawienie kryteriów oceny wyników zdrowotnych (odpowiedzi na leczenie, progresji choroby) wykorzystywanych w badaniu Dreyling 2016 wg Cheson 2007.....	29
Tab. 6 Zestawienie kryteriów oceny wyników zdrowotnych (odpowiedzi na leczenie, progresji choroby) wykorzystywanych w badaniu Hess 2009 wg Cheson 1999.....	30
Tab. 7 Porównanie badań Dreyling 2016 i Hess 2009.....	31
Tab. 8 Podsumowanie założeń dotyczących klinicznych danych wejściowych.....	36
Tab. 9 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania Dreyling 2016.....	39
Tab. 10 Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji dla porównania ibrutynibu z temsyrolimusem i wyborem lekarza.....	40
Tab. 11 Maksymalny czas leczenia lekami uwzględnionymi w scenariuszu podstawowym.....	41
Tab. 12 Ryzyko zgonu przed wystąpieniem progresji.....	42
Tab. 13 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.....	43
Tab. 14 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) na podstawie danych z badania Dreyling 2016...	44
Tab. 15 Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynibu z temsyrolimusem i wyborem lekarza.....	46
Tab. 16 Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia.....	47
	48
Tab. 18 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z ramienia wyboru lekarza badania Hess 2009.....	49

Tab. 19 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia po progresji (PPS) na podstawie danych z ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016.	51
Tab. 20 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia.	53
Tab. 21 Walidacja użyteczności z badania Dreyling 2016 w oparciu o wyniki innego badania w populacji z opornym lub nawrotowym MCL.....	55
Tab. 22 Porównanie charakterystyki populacji z badania Dreyling i Cuyun 2009.....	56
Tab. 23 Zmiana użyteczności po wystąpieniu progresji na podstawie zidentyfikowanego badania w populacji z chłoniakiem nieziarniczym raportująca wyniki mierzone metodą EQ-5D.	57
Tab. 24 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu dla scenariusza podstawowego.....	58
Tab. 25 Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych.	59
Tab. 26 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant bez RSS).....	60
Tab. 27 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant z RSS).....	60
Tab. 28 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.	61
Tab. 29 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego.....	61
Tab. 30 Dawkowanie w schematach chemioterapii.....	62
.....	
.....	64
Tab. 32 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.	67
Tab. 33 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.....	69
Tab. 34 Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 31 i Tab. 32).	70
.....	
.....	72
Tab. 36 Koszt porady ambulatoryjnej.	73
Tab. 37 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej.....	73
Tab. 38 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku.	74
Tab. 39 Koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C85.7 na podstawie statystyki JGP z 2015.....	74

Tab. 40 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.....	75
Tab. 41 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych.....	75
Tab. 42 Koszt terapii czynnikiem G-CSF.....	76
Tab. 43 Koszt dawki pegfilgrastymu.....	76
Tab. 44 Udział w refundacji terapii czynników G-CSF na podstawie danych NFZ.....	76
Tab. 45 Koszt grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin.....	77
Tab. 46 Założenia dotyczące szacowania kosztów działań niepożądanych.....	77
Tab. 47 Oszacowanie kosztu leczenia anemii.....	80
Tab. 48 Koszt porady u hematologa.....	80
Tab. 49 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ.....	80
Tab. 50 Koszt leczenia biegunki.....	81
Tab. 51 Koszt hospitalizacji z powodu biegunki.....	81
Tab. 52 Koszt terapii loperamidem.....	81
Tab. 53 Koszt leczenia zmęczenia/astenii.....	81
Tab. 54 Koszt hospitalizacji z powodu zmęczenia/astenii.....	82
Tab. 55 Koszt leczenia infekcji.....	82
Tab. 56 Koszt hospitalizacji z powodu infekcji.....	82
Tab. 57 Koszt leczenia leukopenii/neutropenii.....	83
Tab. 58 Koszt terapii filgrastymem.....	84
Tab. 59 Koszt leczenia duszności.....	85
Tab. 60 Koszt hospitalizacji z powodu duszności.....	85
Tab. 61 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii.....	85
Tab. 62 Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.....	85
Tab. 63 Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia.....	86
Tab. 64 Koszt leczenia migotania przedsionków.....	86
Tab. 65 Koszt hospitalizacji z powodu migotania przedsionków.....	86
Tab. 66 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.....	87
Tab. 67 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.....	87
Tab. 68 Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.....	88

Tab. 69 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.	91
Tab. 70 Wartości zużycia zasobów na potrzeby analizy wrażliwości.....	92
Tab. 71 Parametry zmieniane w ramach PSA.	93
Tab. 72 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z RSS.	97
Tab. 73 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy bez RSS.	98
Tab. 74 Analiza progowa: scenariusz podstawowy.....	98
Tab. 75 Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości.	99
Tab. 76 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa NFZ.....	100
Tab. 77 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa wspólna.....	102
Tab. 78 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa NFZ.....	104
Tab. 79 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa wspólna.....	106
Tab. 80 Progowa cena zbytu netto: analiza wrażliwości.	108
Tab. 81 Wyniki analizy opisanej w dokumentacji NCPE.....	118
Tab. 82 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 06.06.2016.	121
Tab. 83 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 06.06.2016.	122
Tab. 84 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 06.06.2016.	122
Tab. 85 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.	123
Tab. 86 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 06.06.2016.	125
Tab. 87 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 06.06.2016.	126
Tab. 88 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie EMBASE na dzień 06.06.2016.	127
Tab. 89 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	128
.....
.....	132
.....
.....	139

[REDACTED]	
[REDACTED]143
[REDACTED]	
[REDACTED]144
[REDACTED]	
[REDACTED]145
[REDACTED]	
[REDACTED]146
[REDACTED]	
[REDACTED]146
[REDACTED]	
[REDACTED]146

Tab. 98 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci i wieku na podstawie tablicy trwania życia z 2014 roku opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny.147

Tab. 99 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).149

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Przeżycie całkowite pacjentów z rozpoznaniem MCL za Zucca 1995.	21
Ryc. 2 Krzywa przeżycia całkowitego z modelu dla ibrutynibu i wyboru lekarza.	21
Ryc. 3 Struktura modelu.	22
Ryc. 4 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania przez model odsetka pacjentów w danym stanie zdrowia.	25
Ryc. 5 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania odsetka pacjentów z leczeniem objawowym po wystąpieniu progresji z różnicy między PPS a PFS na kolejnej linii leczenia.	26
Ryc. 6 Ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu na podstawie danych z badania Dreyling 2016.	39
Ryc. 7 Ekstrapolowana krzywa parametryczna dla PFS w modelu.	40
Ryc. 8 Porównanie PFS i czasu do zaprzestania leczenia w ramieniu ibrutynibu badania Dreyling 2016.	41
Ryc. 9 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla ibrutynibu na podstawie danych z badania Dreyling 2016.	45
Ryc. 10 Krzywe przeżycia całkowitego wykorzystane w modelu.	46
.....	48
Ryc. 12 Przeżycie po progresji na podstawie danych z ramienia ibrutynibu badania Dreyling 2016.	51
Ryc. 13 Wyniki walidacji zewnętrznej dla OS.	95
Ryc. 14 Wyniki walidacji zewnętrznej dla PFS.	95
Ryc. 15 Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika.	109
Ryc. 16 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika.	109
Ryc. 17 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.	110
Ryc. 18 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.	110
Ryc. 19 Wyniki PSA: scenariusz z RSS: perspektywa wspólna.	111
Ryc. 20 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa wspólna.	111
Ryc. 21 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS: perspektywa wspólna.	112
Ryc. 22 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa wspólna.	112

Ryc. 23 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).124

Ryc. 24 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).128

.....
.....
.....131

.....
.....
.....134

PIŚMIENICTWO

- ² Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8.
- ³ Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivoy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16.
- ⁴ Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.
- ⁵ Bauwens D, Maerevoet M, Michaux L, et al. Activity and safety of combined rituximab with chlorambucil in patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(3):338-40.
- ⁶ Berger MD, Branger G, Klaeser B, Taleghani BM, Novak U, Banz Y, Mueller BU, Pabst T. Zevalin and BEAM (Z-BEAM) versus rituximab and BEAM (R-BEAM) conditioning chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2015 Feb 17.
- ⁷ Caimi PF, William BM, Silva Rondon CH, Fu P, Cooper BW, Campagnaro EL, Gerson SL, Reese-Koc J, Fox R, Creger RJ, de Lima M, Lazarus HM. Comparison of 2 Carmustine-Containing Regimens in the Rituximab Era: Excellent Outcomes Even in Poor-Risk Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov;21(11):1926-31.
- ⁸ Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001 Sep-Oct;42(5):1015-22.
- ⁹ Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94(12):2025-32.
- ¹⁰ Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(2):317-24. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):2006.
- ¹¹ Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, German Low-Grade Lymphoma Study Group, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71.

- ¹² Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015 Jan;168(1):55-62.
- ¹³ Garbo LE, Flynn PJ, MacRae MA, et al. Results of a Phase II trial of gemcitabine, mitoxantrone, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Invest New Drugs.* 2009 Oct;27(5):476-81.
- ¹⁴ Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al; IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol.* 2002 Jun;13(6):928-43.
- ¹⁵ Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood.* 2004 Oct 15;104(8):2269-71.
- ¹⁶ Morschhauser F, Depil S, Jourdan E, et al. Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2007 Feb;18(2):370-5.
- ¹⁷ Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A, Freilone R, Storti S, Orciuolo E, Zinzani PL, Zaja F, Bongarzone V, Balzarotti M, Rota-Scalabrini D, Patti C, Gobbi M, Carpaneto A, Liberati AM, Bosi A, Iannitto E. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol.* 2012 Jul;91(7):1013-22.
- ¹⁸ Robak T, Lech-Maranda E, Janus A, et al. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone is an active salvage therapy in advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007 Jun;48(6):1092-101.
- ¹⁹ Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4473-9.
- ²⁰ Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2010 Jun 1;116(11):2655-64.
- ²¹ Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3383-9.
- ²² Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Vereshchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J; Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):57-66.
- ²³ Tam CS, Wolf M, Prince HM, Januszewicz EH, Westerman D, Lin KI, Carney D, Seymour JF. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2006 Jun 1;106(11):2412-20.
- ²⁴ Thomas DW, Owen RG, Johnson SA, Hillmen P, Seymour JF, Wolf MM, Rule SA. Superior quality and duration of responses among patients with mantle-cell lymphoma treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab compared with prior responses to CHOP. *Leuk Lymphoma.* 2005 Apr;46(4):549-52.
- ²⁵ Wang M, Fayad L, Cabanillas F, et al. Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexate-cytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2008 Nov 15;113(10):2734-41.

²⁶ Wilder DD, Ogden JL, Jain VK. A multicenter trial of infusional etoposide, doxorubicin, and vin-cristine with cyclophosphamide and prednisone (EPOCH) in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2001 Mar;1(4):285-92.

²⁷ National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland. Ibrutinib (Imbruvica®) <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/04/Ibrutinib-MCL-Final-Summary-2015-LmcC.pdf> [dostęp 22.04.2016]

²⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® (ibrutinib) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf [dostęp: 2016.04.07].

²⁹ Załącznik do badania Dreyling 2016. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2015; published online Dec 7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4).

³² 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.

³³ Zucca E, Roggero E, Pinotti G, Pedrinis E, Cappella C, Venco A, Cavalli F. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 1995 Mar;6(3):257-62.

³⁴ NICE technology appraisal guidance 202. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/resources/ofatumumab-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-82600185835717> [dostęp: 2016.04.19].

³⁶ Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jędrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Zhang L, Baher L, Cheng M, Lee D, Beaupre DM, Rule S. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):739-45.

³⁷ Cheson B.D, Fisher R.I, Barrington S.F, i wsp.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32: 3059-3068.

³⁸ Lech-Marañda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015;6(3):223-232.

³⁹ Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 897-915. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 28.04.2016]

⁴⁰ Response Criteria for Lymphomas in Clinical Trials. Cheson 1999 v 2007. Biodinica 2011. <https://vimeo.com/103919474> [dostęp: 28.04.2016]

⁴¹ Cheson BD, Pflum B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 579-86.

⁴² Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 17:1244-1253, 1999

[redacted]

⁴⁴ [redacted]

⁴⁵ Morschhauser F, Seymour JF, Kluijn-Nelemans HC, Grigg A, Wolf M, Pfreundschuh M, Tilly H, Raemaekers J, van 't Veer MB, Milpied N, Cartron G, Pezzutto A, Spencer A, Reyes F, Dreyling M. A phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 2008 Feb;19(2):247-53.

⁴⁶ Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. Pharmacoeconomics. 2010;28(1):35-46.

⁴⁷ <http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/> [dostęp 17.05.2016]

⁴⁸ Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii, 2013. Str.: 889-896.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ 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.

⁵¹ Informacja przekazana przez wnioskodawcę drogą poczty elektronicznej w dn. 22.03.2016.

⁵² Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 42/2016/DGL Prezesa NFZ z 1 czerwca 2016 r.

⁵³ Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 42/2016/DGL Prezesa NFZ z 1 czerwca 2016 r.

⁵⁴ Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31.

⁵⁵ Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Osmanov E, Alexeeva J, Pereira J, Drach J, Mayer J, Hong X, Okamoto R, Pei L, Rooney B, van de Velde H, Cavalli F; LYM-3002 Investigators. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):944-53.

⁵⁶ Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with

previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1984-92.

⁵⁷ Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):48-53.

⁵⁸ Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1417-23.

⁵⁹ <https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper29038.html> [dostęp: 19.05.2016].

⁶⁰ Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, LaPlant BR, Michalak JC, Salim M, Dalton RJ, Moore DF Jr, Reeder CB; North Central Cancer Treatment Group. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jun;49(6):1074-80.

⁶¹ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak Burkitta.

⁶² <http://www.cancertherapyadvisor.com/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma-nhl-treatment-regimens-burkitt-lymphoma/article/251511/> [dostęp: 19.05.2016].

⁶³ http://www.nw.cscnsenate.nhs.uk/files/4114/2305/4062/CMS_CN_RIVAC.pdf [dostęp: 19.05.2016].

⁶⁴ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B.

⁶⁵ http://www.ihit.waw.pl/eshap_i_r-eshap_terapia_skojarzona.html [dostęp: 19.05.2016].

⁶⁶ Oztürk MA, Barışta I, Altundağ MK, Türker A, Yalçın S, Celik I, Güllü I, Güler N, Ozişik Y, Kars A, Kansu E, Baltali E, Tekuzman G. Modified ESHAP as salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results of a single-center study of 32 patients. Modified etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin. *Chemotherapy*. 2002 Dec;48(5):252-8.

⁶⁷ Hitz F, Martinelli G, Zucca E, von Moos R, Mingrone W, Simcock M, Peterson J, Cogliatti SB, Bertoni F, Zimmermann DR, Ghielmini M; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. A multicentre phase II trial of gemcitabine for the treatment of patients with newly diagnosed, relapsed or chemotherapy resistant mantle cell lymphoma: SAKK 36/03. *Hematol Oncol*. 2009 Sep;27(3):154-9.

⁶⁸ Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, Jurczak W, Morschhauser F, Alexe va J, Rule S, Afanasyev B, Kaplanov K, Thyss A, Kuzmin A, Voloshin S, Kuliczowski K, Giza A, Milpied N, Stelitano C, Marks R, Trümper L, Biyukov T, Patturajan M, Bravo ML, Arcaini L; SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):319-31.

⁶⁹ Dumontet C, Morschhauser F, Solal-Celigny P, Bouafia F, Bourgeois E, Thieblemont C, Leleu X, Hequet O, Salles G, Coiffier B. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001 Jun;113(3):772-8.

⁷⁰ 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 [dostęp: 2015.04.02].

⁷¹ Załącznik do Zarządzenia 20/2015/DGL Prezesa NFZ z 28 kwietnia 2015.

⁷³ Załącznik 5a do Zarządzenia 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 po ujednoczeniu Zarządzeniem 109/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2015 r.

⁷⁴ NFZ, Informator o umowach z 2016 roku. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 2016.04.20].

⁷⁵ NFZ, Statystyka JGP. <http://prog.nfa.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 2016.05.27].

⁷⁶ Załącznik 1b do Zarządzenia 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z 19 grudnia 2013 r. ujednoczony zarządzeniem 110/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2015 r.

⁷⁷ Załącznik 1c do Zarządzenia 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z 19 grudnia 2013 r. ujednoczony zarządzeniem 110/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2015 r.

⁷⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23).

⁷⁹ NFZ, Komunikaty DGL <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html> za styczeń- grudzień 2015, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6681.html> za styczeń-luty 2015, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6864.html> za styczeń-luty 2016 [dostęp: 2016.05.27].

⁸¹ Abirateron (Zytiga) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_\[octan_a_birateronu\]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_a_birateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf) [dostęp: 2016.05.27].

⁸² Charakterystyka Produktu Leczniczego Arane sp http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf [dostęp: 27.05.2015].

⁸³ Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2012. http://www.hospicjum.gdynia.pl/file/Roczne_sprawozdanie_merytoryczne_z_dzialalnosci_OPP_za_2012.pdf?PHPSESSID=82f5a3956dbe9b6c244b842b6edd883 [dostęp: 2014.07.10].

⁸⁴ Załącznik 1 do Zarządzenia nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r.

⁸⁵ 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

⁸⁶ <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app/> [dostęp: 21.04.2016].

⁸⁷ <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1105> [dostęp: 2016.06.06].

⁸⁸ Walewski J, Chłoniak z komórek płaszczka. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 889-896. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 04.04.2016].

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10693&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MCL&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Mantle-cell-lymphoma--MCL-&title=Mantle-cell-lymphoma--MCL-&search=Disease_Search_Simple [dostęp: 15.01.2016]

⁹⁰ Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Eur J Haematol.* 2005 Aug;75(2):116-23.

⁹¹ IQWiQ Ibrutinib -Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, 2015 https://www.iqwig.de/download/G14-11_Ibrutinib_Bewertung_35a-Abs-1-Satz10-SGB-V.pdf [dostęp: 19.05.2015].

⁹² Sarkozy C, Salles G, Bachy E. Chemotherapy-free treatment in patients with follicular lymphoma. *Expert Review of Hematology* 2015;8:187-203.

⁹³ 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

⁹⁴ 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.

⁹⁵ pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2015

⁹⁶ Jain N, Chen Q, Ayer T, O'Brien SM, Keating M, Wierda W et al. Prevalence and economic burden of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the era of oral targeted therapies. *Blood* 2015; 126(23):871.

⁹⁷ Jain N, Chen Q, Ayer T, Wierda WG, O'Brien S, Keating M et al. Prevalence and economic burden of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the era of oral targeted therapies. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2015; 15 SUPPL. 2:S30.

⁹⁸ Burke JM, Jagt RH, Kahl BS et al. Differences in quality of life between bendamustine plus rituximab compared with standard first-line treatments in patients with previously untreated advanced indolent non-hodgkin's lymphoma or mantle cell lymphoma. *Blood* 2012;120

⁹⁹ Burke JM, van der Jagt RH, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, Hertzberg M, Simpson D, Craig M, Kolibaba K, Issa S, Munteanu M, Victor TW, Flinn IW. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016 Apr;16(4):182-190.e1.

¹⁰⁰ Cuyun CG, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F. Validation of the euroqol EQ-5D in patients with relapsed/ refractory mantle cell lymphoma (RR MCL). *Value in Health* 2009;12:A52.

¹⁰¹ Gonsalves W, Ganti AK. Targeted anti-cancer therapy in the elderly. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011;78:227-242.

¹⁰² Knight C, Maciver F. The cost-effectiveness of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007;7:319-326

¹⁰³ Lachaine J, Beauchemin C, Mathurin K, Aissa F. Cost-effectiveness of bendamustine+rituximab versus fludarabine+rituximab in the treatment of relapsed indolent non-hodgkin's and mantle cell lymphomas in canada. *Value in Health* 2013;16:A141.

- ¹⁰⁴ Novik A, Ionova T, Salek S. Dichotomous model to evaluate treatment outcomes in non-hodgkin's lymphoma patients. *Haematologica* 2011;96 SUPPL. 2:563.
- ¹⁰⁵ Peng S, Sorensen S, Pan F et al. Simulation model of ibrutinib in treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Value in Health* 2014;17:A620.
- ¹⁰⁶ Rancea M, Will A, Borchmann P, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Sixteenth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group: focus on Non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2014;106
- ¹⁰⁷ Rodrigues NA, Killion L, Hickey G et al. A Prospective Study of Salivary Gland Function in Lymphoma Patients Receiving Head and Neck Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009;75:1079-1083.
- ¹⁰⁸ Ruan J, Martin P, Coleman M et al. Durable responses with the antiangiogenic metronomic regimen RT-PEPC in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma (MCL). *Journal of clinical oncology* 2009;27:8525
- ¹⁰⁹ Ruan J, Martin P, Shah BD et al. Combination biologic therapy without chemotherapy as initial treatment for mantle cell lymphoma: Multi-center phase II study of lenalidomide plus rituximab. *Blood* 2013;122
- ¹¹⁰ Ruan J, Martin P, Shah BD et al. Sustained remission with the combination biologic doublet of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma: A multi-center phase II study report. *Blood* 2014;124
- ¹¹¹ Witzens-Harig M, Reiz M, Heiss C et al. Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: Results of a prospective randomized controlled trial. *Annals of hematology* 2009;88:51-57
- ¹¹² Yoong K, Attard C, Jivraj F, Sehn L. Cost-effectiveness analysis of bortezomib in relapsed mantle cell lymphoma patients in Canada. *Value in Health* 2009;12:A273.
- ¹¹³ Yost KJ, Thompson CA, Eton DT et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2013;54:290-297
- ¹¹⁴ NICE technology appraisal guidance [TA370]. Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma. Company evidence submission. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA370/documents/committee-papers> [dostęp: 25.04.2016].
- ¹¹⁵ Projekt programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD10 C 85.7, C 83.1) przekazany od Wnioskodawcy drogą poczty elektronicznej w dn. 27 kwietnia 2016 r.
- ¹¹⁶ 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
- ¹¹⁷ Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *PharmacoEconomics.* 2013;31(8):663-675.
- ¹¹⁸ 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].