



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Arzerra[®] (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10: C91.1) w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, styczeń 2017



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	6
STRESZCZENIE.....	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	11
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	12
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA.....	14
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE.....	15
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	16
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ.....	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	23
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	23
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	24
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	25
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	25
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH.....	27
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	42
3.7. OCENA KOSZTÓW.....	60
3.8. DYSKONTOWANIE.....	68
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	69
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO.....	72
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	78
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	78
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	79
5. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	96
5.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	96
5.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	97
5.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	108
6. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	112
7. Dyskusja.....	112
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	113
9. BIBLIOGRAFIA.....	115
10. SPIS TABEL.....	121
11. SPIS RYSUNKÓW.....	123

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
A-Benda	Arzerra® w skojarzeniu z bendamustyną
A-C1b	Arzerra® w skojarzeniu z chlorambucylem
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CLL	ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> ; Przewlekła białaczka limfocytowa
CLL11	Akronim badania klinicznego dla produktu Gazyvaro® [56]
COMPLEMENT-1	Akronim badania klinicznego dla produktu Arzerra® [54], [72]
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź
G-C1b	Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IRC	ang. <i>Independent Review Committee</i> ; Niezależna komisja
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
MR	ang. <i>Median Ratio</i> ; Iloraz median
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	ang. <i>Overall Response Rate</i> ; Wskaźnik ogólny odpowiedzi
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

❖ Oceniono zasadność ekonomiczną finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Wnioskowaną technologię, stosowaną w skojarzeniu z chlorambucylem, porównano ze stosowaniem obinutuzumabu (Gazyvaro®) w skojarzeniu z chlorambucylem.

❖ Wyniki analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Arzerra® (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę Leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD 10: C.91.1)” [39].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*; CLL), w wieku powyżej 18. roku życia, spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] (P);
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) w I linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab) w I linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji;
- w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, przeżycie na terapii I linii, przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 występujących u $\geq 2\%/3\%$ chorych (O1);
- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER), inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER; tylko w analizie wrażliwości) oraz cen zbytu netto, o których mowa w: § 5 ust. 2 pkt 4 (tylko w analizie wrażliwości) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O2).

Uwzględniono proponowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Zidentyfikowano kategorie kosztowe należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego (wyniki z perspektywy płatnika publicznego tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej).

Obliczenia przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym okres dożywności (25 lat).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

Skuteczność i dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych o najwyższej wiarygodności: COMPLEMENT-1 [54] dla wnioskowanej technologii i CLL11 [56] dla komparatora.

Z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności stosowania ofatumumabu i obinutuzumabu w analizowanym wskazaniu oraz istotne ograniczenia porównania pośredniego [41], w ramach analizy podstawowej zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji oparte na zestawieniu wyników zdrowotnych grup eksperymentalnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu [41]. Skala obserwowanych różnic w efektach zdrowotnych w ramach tego wariantu może być rezultatem odmiennych charakterystyk pacjentów włączonych do badań lub odmiennego projektu badań, na podstawie których określono efekty porównywanych interwencji.

W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. niepewność strukturalną przeprowadzonego modelowania poprzez uwzględnienie opcjonalnych źródeł informacji na temat różnic w skuteczności uwzględnionych interwencji – tylko w ramach wariantów uwzględniających wyniki adiustowanego porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu i obinutuzumabu przeprowadzono pełną analizę inkrementalną, tj. analizę związaną z kalkulacją inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

W ramach analizy inkrementalnej (dotyczy niektórych scenariuszy analizy wrażliwości) próg opłacalności przyjęto na poziomie 130 002 PLN za dodatkowy QALY.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

OGRANICZENIA

Jako najważniejsze ograniczenie uznano brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności ofatumumabu i obinutuzumabu oraz istotne ograniczenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników badań klinicznych COMPLEMENT-1 i CLL11 [41]. Powyższe ograniczenie wymusiło realizację analizy z uwzględnieniem 10 wariantów różniących się założeniami, charakterem parametrów skuteczności oraz sposobem ich implementacji w modelowaniu z uwzględnieniem ograniczonej do zestawienia kosztów i konsekwencji analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

[Redacted content]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Arzerra[®] (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę Leków refundowanych stosowanych w programach lekowych- - stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD 10: C.91.1)” [39].

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*; CLL), w wieku powyżej 18. roku życia, spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] (P);
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Arzerra[®] (ofatumumab) w I linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem produktu leczniczego Gazyvaro[®] (obinutuzumab) w I linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji;
- w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, przeżycie na terapii I linii, przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia ≥ 3 występujących u $\geq 2\%/3\%$ chorych (**O1**);
- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER), inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER; tylko w

analizie wrażliwości) oraz cen zbytu netto, o których mowa w: § 5 ust. 2 pkt 4 (tylko w analizie wrażliwości) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O2)**.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o. o. wnioskuję o objęcie refundacją produktu Arzerra® w ramach programu lekowego. Proponowany sposób refundacji obejmuje realizację programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD 10: C.91.1)” [39].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Arzerra®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione : brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w Wykazie; w grupie 1148.0, <i>Obinutuzumab</i> , występuje produkt o innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym mechanizmie działania [37]; brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności Arzerra® i Gazyvaro® [41]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione : w odniesieniu do grupy 1148.0, <i>Obinutuzumab</i> , [37]; niemniej jednak brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności Arzerra® i Gazyvaro® [41]; istotne rozbieżności w zarejestrowanych wskazaniach między Arzerra® i Gazyvaro® [58], [59]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Nie dotyczy: brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności Arzerra® i Gazyvaro® [41]
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	a) nie dotyczy – brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii [37] w myśl Ustawy o refundacji [30]; b) kryterium spełnione: taka sama droga podawania Arzerra® i Gazyvaro® [58], [59]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione : brak leków biologicznych w Wykazie mających zarejestrowane wskazania do stosowania w analizowanym wskazaniu, ale odmienny mechanizm działania [37]; W odniesieniu do leków o podobnym mechanizmie działania (rytuksymab, obinutuzumab): brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności Arzerra® i Gazyvaro® [41]

Wnioskowana technologia jest lekiem innowacyjnym stosowanym w chorobie rzadkiej desygnowanej do programu lekowego. Powyżej przedstawiono teoretyczne podstawy do wpisania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej z produktem Gazyvaro® z uwagi na:

- podobny mechanizm działania (obydwa leki to przeciwciała monoklonalne wymierzone w antygen CD20 na powierzchni limfocytów B);
- bardzo zbliżone wnioskowane wskazanie i kształt proponowanego programu lekowego do wskazania i programu lekowego, w którym Gazyvaro® jest objęty refundacją [37].

Niemniej jednak, analizując aktualną praktykę Ministerstwa Zdrowia w zakresie kwalifikacji leków biologicznych o zbliżonym mechanizmie działania i wskazaniach objętych refundacją (np. infliksymab i adalimumab), a także przy uwzględnieniu odmiennych zarejestrowanych wskazań* [58], [59] i braku możliwości wiarygodnego porównania skuteczności obydwu leków [41], w opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [102].

* różnice w zakresie chorych kwalifikujących się do I linii leczenia: chorzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną vs. chorzy, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny; produkt Arzerra® dodatkowo zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów z CLL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem; Gazyvaro® - u chorych z chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Arzerra® w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w ramach programu lekowego „*Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD 10: C.91.1)*” [39].

W opracowaniu uwzględniono zalecany schemat dawkowania wnioskowanej technologii zgodny z projektem programu lekowego [39] oraz Charakterystyką produktu leczniczego [58].

Mając na uwadze zachowanie korelacji dawka – obserwowany efekt, uwzględniono schemat podawania identyczny jak w badaniu klinicznym COMPLEMENT-1 [54], [72], tj. ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem (schemat A-C1b) podawany przez maksymalny okres 12 cykli.

Nie uwzględniono schematu podawania wnioskowanej technologii z bendamustyną, gdyż dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej [41], [71] są ograniczone wyłącznie do odpowiedzi na leczenie – przy braku informacji na temat przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego modelowania dla wnioskowanej technologii (wyniki dla tego schematu z uwzględnieniem uzupełniających parametrów wymaganych w modelowaniu z badania COMPLEMENT-1 przedstawiono w ramach walidacji wewnętrznej wniosków z niniejszej analizy; por. rozdział 5.1.).

Uwzględniono następujące dawkowanie ofatumumabu: 300 mg w dniu 1., 1000 mg w dniu 8. Pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia oraz 1000 mg 1. dnia każdego kolejnego 28-dniowego cyklu. Dawkowanie chlorambucylu w schemacie A-C1b zostało określone na poziomie dobowej dawki równej 10 mg na m² powierzchni ciała doustnie w dniach od 1. do 7. każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

W opracowaniu uwzględniono możliwość zaprzestania leczenia (Arzerra® i/lub Clb) w sytuacji: wystąpienia progresji, wystąpienia zgonu, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, utrzymania najlepszej odpowiedzi obserwowanej w trakcie leczenia przez 3 kolejne cykle, zakończenia 12 cykli leczenia.

Przeżycie na terapii z uwzględnieniem w/w zdarzeń zostało określone na podstawie wyników badania klinicznego COMPLEMENT-1 (dane uwzględnione w modelu centralnym, którego adaptacja została opublikowana w [78]). Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegóły znajdują się w części E arkusza „Przeżycie” modelu dołączonego do opracowania.

Analogicznie jak dla wnioskowanej technologii, zarówno dawkowanie jak i przeżycie na terapii G-Clb zostało określone na podstawie dostępnych badań klinicznych o najwyższej wiarygodności – badania CLL11 [56].

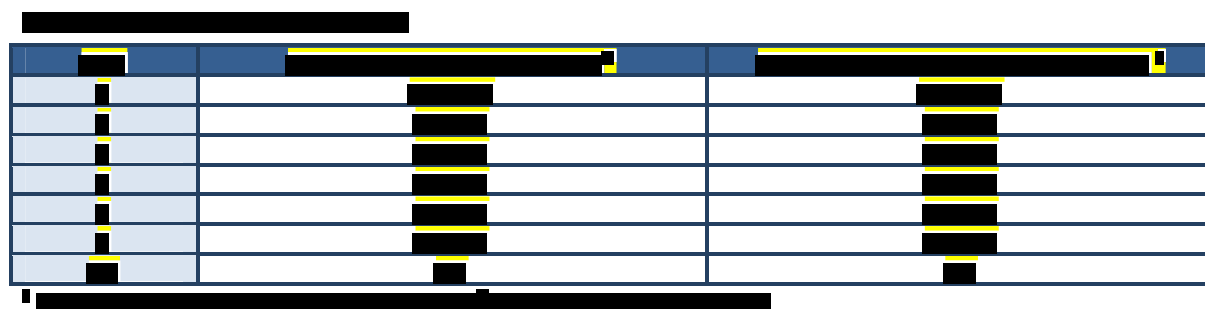
Uwzględnione dawkowanie obinutuzumabu obejmuje podawanie: 1000 mg w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 1000 mg 8. i 15. dnia pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia oraz 1000 mg 1. dnia każdego kolejnego 28-dniowego cyklu.

Dawkowanie chlorambucylu w schemacie G-Clb zostało określone na poziomie dobowej dawki równej 0,5 mg na kg masy ciała doustnie w dniach od 1. do 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

W opracowaniu uwzględniono możliwość zaprzestania leczenia (Gazyvaro® i/lub Clb) w sytuacji: wystąpienia progresji, wystąpienia zgonu, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub zakończenia 6 cykli leczenia.

Przeżycie na terapii z uwzględnieniem w/w zdarzeń zostało określone na podstawie wyników badania klinicznego CLL11 (dane przedstawione w tabeli S4 badania [56]).

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły znajdują się w części E arkusza „Przeżycie” modelu dołączonego do opracowania.



W opracowaniu uwzględniono zalecane dawki leków w każdym cyklu. Niemniej jednak, mając na uwadze, iż w pierwszym cyklu teoretyczny zakres zużycia obinutuzumabu wynosi od 100 do 3000 mg, w ramach scenariusza SA23 analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia zużycia tego leku w 1. cyklu na poziomie 100 mg wśród pacjentów niekontynuujących leczenia w kolejnych cyklach.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, przeżyciu w każdym cyklu przypisano rozkład beta.

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Arzerra® [58].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego leku obejmują leczenie:

- dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną;
- pacjentów z CLL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem [58].

W opracowaniu uwzględniono proponowane zawężenie w/w wskazania do leczenia I linii CLL wśród pacjentów z klirensiem kreatyniny z zakresu 30-70 ml/min., liczbą punktów wg skali CIRS >6, stanem sprawności wg WHO wynoszącym 1 i obecnością wskazań do rozpoczęcia leczenia wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating* [39].

Uwzględniona we Wniosku grupa chorych zawiera się w grupie pacjentów włączonych do badania klinicznego COMPLEMENT-1 [41].

Na tej podstawie charakterystyki analizowanej populacji pacjentów zostały określone z uwzględnieniem charakterystyk wszystkich chorych włączonych do badania COMPLEMENT-1 (badania, którego wyniki zostały uwzględnione w opracowaniu). Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w części B arkusza „Dane wejściowe” modelu).

Zestawienie kryteriów włączenia do badań klinicznych, a także charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich zidentyfikowanych badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [102].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce placebo wiąże się z wyższą skutecznością przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa (porównanie A-Clb vs. Clb). Wnioskowanie dla w/w porównania oparto przede wszystkim na wynikach badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii w analizowanej populacji chorych – wynikach badania COMPLEMENT-1.

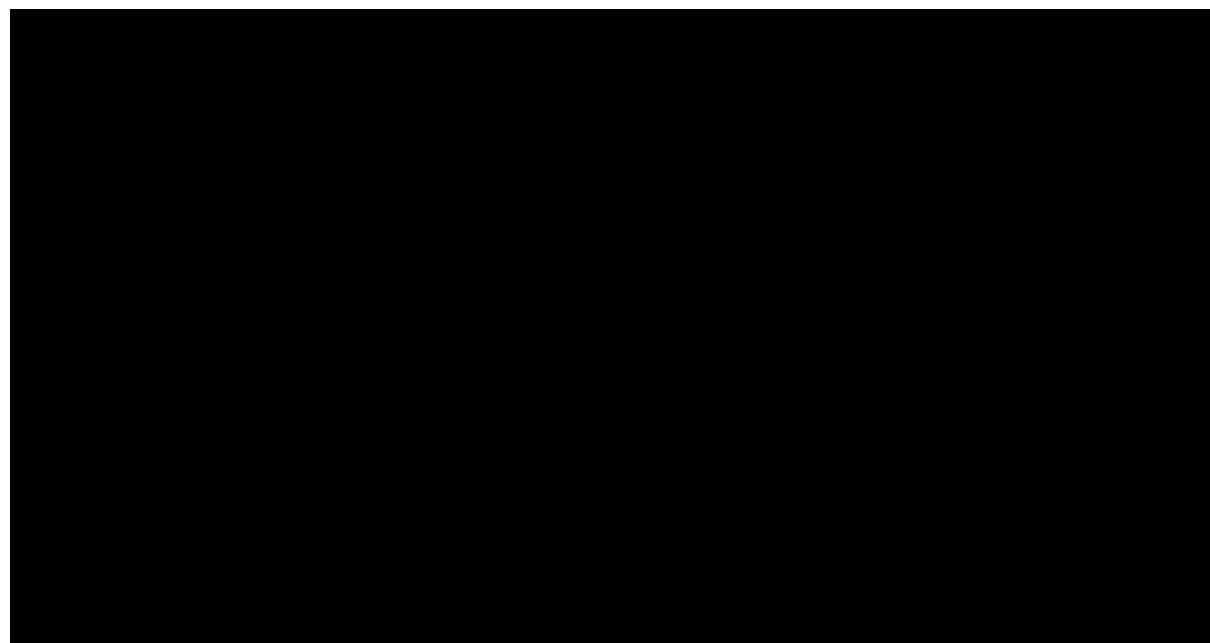
W ramach Analizy klinicznej [41] wykazano, że nie ma możliwości wiarygodnego porównania efektów stosowania ofatumumabu i obinutuzumabu na podstawie dostępnych danych klinicznych: nie ma możliwości bezpośredniego porównania w/w leków, a porównanie pośrednie cechuje się istotnymi ograniczeniami.

Do najważniejszych ograniczeń porównania pośredniego zaliczono:

- 1) Istotnie odmienne protokoły badań COMPLEMENT-1 i CLL11, w tym:
 - a) inaczej zdefiniowane kryteria włączenia (CrCl, CIRS, ECOG, HBsAg, HBcAb) - główne różnice wynikają z obecności CIRS;
 - b) znacząco różna dawka chlorambucylu (10 mg/m² x 7 dni/cykl vs. 0,5 mg/kg x 2 dni/cykl);
 - c) różna zakładana długość terapii (do 12 vs. do 6 cykli);
 - d) różna dawka badanych leków, szczególnie w 1. cyklu (1300 mg vs. 3000 mg; mediana sumarycznego zużycia na pacjenta: 6300 vs. 8000 mg);
 - e) różna liczba pacjentów włączonych do grup kontrolnych (2-krotnie mniej pacjentów w grupie kontrolnej dla obinutuzumabu, co może przekładać się na wyższą heterogenność charakterystyk grup pacjentów);
- 2) Umiarkowana heterogenność populacji pacjentów włączonych do badań COMPLEMENT-1 i CLL11:
 - a) niższy o około 33% odsetek chorych <65 lat, ale wyższy o około 33% odsetek chorych ≥75 lat w badaniu CLL11;
 - b) wyższy o około 50% odsetek chorych w stopniu A wg Bineta w badaniu COMPLEMENT-1;
 - c) dwukrotnie wyższy odsetek chorych z poziomem β2-mikroglobuliny powyżej 3,5 mg/l w badaniu COMPLEMENT-1;
 - d) krótszy okres obserwacji badania CLL11 (mediana 29,3 vs. 22,8 mies.; maksymalny: 54 vs. 36 mies.);
- 3) Istotna heterogenność wyników w grupie kontrolnej badań COMPLEMENT-1 i CLL11 (monoterapia chlorambucylem):
 - a) mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS), niezależna komisja (ang. *Independent Review Committee*, IRC): 13,1 vs. 11,2 mies.;
 - b) mediana PFS, badacz: 14,8 vs. 11,1 mies.;
 - c) ORR: 155/226 (69%, IRC) lub 182/226 (81%, badacz) vs. 37/118 (31%, badacz) [najlepsza w badaniu vs. 3 miesiące po leczeniu];

- d) PRR: 152/226 (67%, IRC) lub 134/226 (59%, badacz) vs. 37/118 (31%, badacz) [najlepsza w badaniu vs. 3 miesiące po leczeniu];
 - e) CRR: 3/226 (1%, IRC) lub 48/226 (21%, badacz) vs. 0/118 (0%, badacz) [najlepsza w badaniu vs. 3 miesiące po leczeniu];
 - f) 3-letni OS: 83% vs. około 65%;
 - g) 2-letni PFS, IRC: około 20% vs. około 10%;
 - h) istotne różnice w kształcie krzywych PFS (por. wykres poniżej);
- 4) Brak zachowania proporcjonalności hazardów dla PFS, stanowiącej podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem względnych hazardów (ang. *hazard ratio*, HR), o czym świadczą:
- a) istotne rozbieżności między ilorazem median (ang. *median ratio*; MR) i HR skalkulowanym dla porównania Gazyvaro[®] z chlorambucylem na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19) oraz brak takich rozbieżności dla porównania Arzerra[®] z chlorambucylem (odpowiednio: 0,58 vs. 0,57);
 - b) uzupełniająca rola HR przy raportowaniu wyników obydwu badań – przy projektowaniu badań (moc i wielkość próby) oraz podstawowych analizach statystycznych nie uwzględniono HR i z tego powodu nie testowano (lub nie przedstawiono wyników oceny) wymagań związanych z wiarygodną kalkulacją HR-ów, tj. proporcjonalności hazardów w okresie badania. Niemniej jednak, informacje potwierdzające brak proporcjonalności hazardów w badaniu CLL zostały potwierdzone przez analityków pracujących na zlecenie firmy Roche [79];
 - c) odmienne metody kalkulacji HR w ramach obydwu badań, zarówno pod względem danych wykorzystanych do budowy modelu Cox'a (długość okresu obserwacji istotnie różna) jak i samej struktury modelu (różnice w stratyfikacji);
 - d) istotnie różny kształt krzywych PFS dla wspólnego komparatora (heterogenność wyników wspólnego komparatora; por. wykres poniżej);
 - e) wykazany metodami graficznymi brak proporcjonalności hazardów dla porównania PFS między Gazyvaro[®] i chlorambucylem w badaniu CLL11 ($p < 0,001$) oraz wykazana proporcjonalność hazardów dla porównania PFS między Arzerra[®] i chlorambucylem w badaniu COMPLEMENT-1 ($p = 0,091$), tj. parametry przedstawione jako HR reprezentują odmienne miary statystyczne w obydwu badaniach (HR w COMPLEMENT-1 vs. średni iloraz skumulowanej funkcji hazardu dla porównywanych grup w CLL11[†]);
 - f) przeszacowanie mediany PFS w grupie Gazyvaro[®] w przypadku uwzględnienia HR w całym horyzoncie (43,8 vs. 27,2 miesiąca) nieodzwierciedlające różnic w charakterystyce pacjentów włączonych do obydwu badań (por. wyniki walidacji w rozdziale 5.3.).

[†] Wartość określająca HR wyłącznie w przypadku spełnienia proporcjonalności funkcji hazardów.



Z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania Arzerra® i Gazyvaro® oraz w/w ograniczenia związane z porównaniem pośrednim wyników dostępnych badań [41], analizę ekonomiczną oparto na zestawieniu kosztów i konsekwencji porównywanych interwencji.

Wybór efektów zdrowotnych podyktowany został:

- charakterem analizowanej choroby i interwencji (uwzględniono progresję choroby i zgon związane z naturalnym przebiegiem choroby, zużyciem porównywanych interwencji oraz jakością życia chorych; uwzględniono również pozostałe zdarzenia związane ze zużyciem porównywanych interwencji składające się łącznie na tzw. przeżycie na terapii);
- dostępnością modeli parametrycznych przeżycia umożliwiającą odzwierciedlenie i ekstrapolację wyników badania klinicznego COMPLEMENT-1 – uwzględniono informacje na temat ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *overall response rate*; ORR) oraz całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response*; CR), gdyż modele parametryczne przeżycia wolnego od progresji modelu centralnego są zależne od odpowiedzi;
- dostępnością raportowanych w badaniach COMPLEMENT-1 i CLL11 działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 (uwzględniono działania niepożądane potencjalnie wpływające na koszt leczenia i jakość życia [68]).

Tym samym, efekty zdrowotne i dotyczące tych efektów parametry uwzględnione w opracowaniu obejmowały:

- przeżycie wolne od progresji (ORR, OR dla ORR, odsetek CR w ORR, zależne od odpowiedzi modele parametryczne PFS, HR lub MR dla PFS);
- przeżycie całkowite, ang. *overall survival*, OS (2-letni OS, model parametryczny OS, HR dla OS);
- wskaźnik występowania działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego występujących u co najmniej 2% (COMPLEMENT-1) lub 3% (CLL11) chorych w grupie eksperymentalnej [54], [56], [72].

Przy ocenie wartości w/w parametrów dla porównywanych interwencji uwzględniono wyniki badań klinicznych cechujących się najwyższą wiarygodnością ze wszystkich zidentyfikowanych [41]. Uwzględniono wyniki badania COMPLEMENT-1 w przypadku A-Clb oraz wyniki badania CLL11 w przypadku G-Clb. Uwzględniono dane dotyczące najdłuższych okresów obserwacji wśród raportowanych.

W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji (IRC) tam, gdzie były one dostępne (potencjalnie wyższa wiarygodność poprzez obecność zaślepienia). W ramach scenariusza SA24 analizy wrażliwości uwzględniono dane dotyczące oceny badaczy.

Testując niepewność strukturalną modelu umożliwiono przeprowadzenie analizy ekonomicznej w ramach dziesięciu wariantów, podzielonych na trzy grupy:

- I. Nieadiustowane względem wspólnego komparatora zestawienie efektów zdrowotnych i kosztów porównywanych interwencji (grupa wariantów odzwierciedlająca wnioski z Analizy klinicznej [41]).
- II. Adiustowane względem „wspólnego komparatora” zestawienie efektów zdrowotnych i kosztów porównywanych interwencji (grupa wariantów uwzględniająca wyniki adiustowanego porównania pośredniego pomimo jego ograniczeń [41]).
- III. Zestawienie kosztów przy założeniu takich samych efektów klinicznych porównywanych interwencji.

Opis poszczególnych wariantów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Informacje na temat predefiniowanych wariantów analizy ekonomicznej.

Nr	Typ	Różnice między A-C1b i G-C1b	Modelowanie PFS	Modelowanie OS
1A	I. „Naiwne”	ORR, udział CR w ORR, 2-letni OS	Zależy od typu odpowiedzi (CR, PR lub SD) - CR, PR, SD różnią się między interwencjami	Na podstawie 2-letniego OS (niezależne modele wykładnicze)
1B		Mediany PFS, 2-letni OS	Na podstawie median PFS (wykładnicze modele) = PFS bezpośrednio zależne od interwencji	
2A i 2B^a	II. Adjustowane	Adjustowany ORR przez OR (z porównania pośredniego), udział CR w ORR, adjustowany OS przez HR (z porównania pośredniego)	Zależy od typu odpowiedzi (CR, PR lub SD) - CR, PR, SD różnią się między interwencjami	Funkcja przeżycia dopasowana do danych A-C1b, modyfikowana przez HR (z porównania pośredniego) w grupie G-C1b
2C i 2D^b		Adjustowany PFS i OS przez HR (z porównania pośredniego) – wariant zakłada proporcjonalność hazardów PFS – aspekt, który został podważony [41]	Funkcja przeżycia dopasowana do danych A-C1b, modyfikowana przez HR (z porównania pośredniego) w grupie G-C1b = PFS bezpośrednio zależne od interwencji	
2E i 2F^b		Adjustowany PFS przez MR (z porównania pośredniego), adjustowany OS przez HR (z porównania pośredniego)	Funkcja przeżycia dopasowana do danych A-C1b, modyfikowana przez MR (z porównania pośredniego) w grupie G-C1b = bezpośrednio zależne od interwencji	
3A i 3B^c	III. CMA	Brak różnic (efekty na poziomie efektów A-C1b w obydwu grupach)	Zależy od typu odpowiedzi (CR, PR lub SD) - CR, PR, SD nie różnią się między interwencjami	Model przeżycia dopasowany do danych A-C1b

Skróty: SD, ang. *stable disease* (stabilna choroba); CMA, ang. *cost-minimisation analysis* (analiza minimalizacji kosztów); „naiwne” porównanie, tj. porównanie bez adjustacji względem „wspólnego komparatora” (zestawienie wyników grup badanych z obydwu badań).

^a Różnica dotyczy sposobu oceny zużycia Gazyvaro®: dane z badania CLL11 w wariantach 2A lub odsetek pacjentów w stanie PFS w wariantach 2B;

^b Różnica dotyczy okresu obserwacji różnic między interwencjami (cały horyzont obserwacji w wariantach 2C i 2E lub tylko 15 miesięcy, tj. okres braku istotnej różnicy w przeżyciu między grupami C1b badań, w wariantach 2D i 2F);

^c Różnica dotyczy dawki C1b w grupie G-C1b (taka jak w CLL11 w wariantach 3A lub taka jak w COMPLEMENT-1 w wariantach 3B).

W ramach grupy wariantów z porównania bez adjustacji względem „wspólnego komparatora” (grupa 1. wariantów) zaplanowano uwzględnienie podobnych parametrów oceny skuteczności w obydwu grupach, co miało zapewnić wyższą wiarygodność porównania.

Niemniej jednak, w ramach scenariusza SA33 analizy wrażliwości w miejsce zależnego od odpowiedzi modelu PFS w grupie G-C1b (wariant 1A) uwzględniono model parametryczny Weibull'a przedstawiony w [79], co zapewniło lepsze odzwierciedlenie wyników badania CLL11 w tej grupie (por. rozdział 5.3.).

Mając na uwadze charakter dostępnych danych dla A-C1b z modelu centralnego (zależne od odpowiedzi modele PFS), a także próbę zminimalizowania odmiennych charakterystyk chorych między badaniami COMPLEMENT-1 i CLL11 (przyjęcie takiego samego, zależnego od odpowiedzi PFS może to zapewnić), w ramach analizy podstawowej analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem założeń wariantu 1A.

Wszystkie pozostałe warianty i związane z nimi zmiany strukturalne modelu zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [55].

W ramach analizy zaadaptowano do warunków polskich model centralny Wnioskodawcy, którego kanadyjska adaptacja została opublikowana w [78] i który był wykorzystywany przy składaniu wniosków refundacyjnych do zagranicznych Agencji HTA (por. rozdział 5.2.).

Adaptacja polegała na:

- przystosowaniu modelu do wymagań stawianych w Polsce;
- uwzględnieniu danych kosztowych obserwowanych w Polsce;
- uwzględnieniu tablic trwania życia standardowego Polaka;
- sprawdzeniu aktualności danych wejściowych;
- modyfikacji zakresu porównania (w miejsce jedynego komparatora w modelu – monoterapii chlorambucylem uwzględniono schemat G-Clb) i związane z nią zmiany strukturalne, w tym m.in.:
 - zmniejszenie długości cyklu do 28 dni z uwagi na ograniczoną dostępność danych dotyczących zużycia G-Clb, wymagającą testowania kilku wariantów tego zużycia;

- dostosowanie zakresu i charakteru uwzględnionych działań niepożądanych;
- graficznym przystosowaniu modelu oraz jego optymalizacji.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż zależne od stanu klinicznego kategorie kosztów pośrednich leczenia CLL w warunkach polskich są niemożliwe do określenia (brak odpowiednich badań).

Wiek pacjentów (mediana około 70 lat) pozwala dodatkowo stwierdzić, że koszty pośrednie związane z płatną pracą chorych nie powinny stanowić istotnego udziału w kosztach całkowitych choroby.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego oceniana interwencja będzie stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia: braku odpowiedzi, utrzymującej się najlepszej odpowiedzi obserwowanej w trakcie leczenia, rezygnacji z powodu działań niepożądanych, zgonu lub zakończenia 12 cykli leczenia [39]. Maksymalny okres stosowania wnioskowanej technologii wynosi więc 12 cykli.

W przypadku komparatora maksymalny okres stosowania wynosi 6 cykli [37].

Dostępne dowody naukowe wskazują, że porównywane technologie lekowe zmniejszają ryzyko i tempo wystąpienia progresji choroby, co może się przełożyć na dłuższe życie chorego [41].

Pośredni wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko zgonu (zmniejszenie częstotliwości zdarzeń związanych z wyższym ryzykiem zgonu, tj. progresji choroby) przemawia za przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy wynoszący 25 lat (326 cykli 8-dniowych). Jest to okres, w którym większość pacjentów z analizowanej populacji umrze (przeżycie całkowite pod koniec horyzontu czasowego w ramach wariantu 1A jest bliskie 0%).

Opublikowane analizy ekonomiczne uwzględniały zbliżony horyzont czasowy (por. rozdział 5.2.).

W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego analizy w zakresie od długości okresu obserwacji badania COMPLEMENT-1 (54 miesiące; scenariusz SA10) i badania CLL11 (36 miesięcy; scenariusz SA11) do maksymalnego technicznego horyzontu czasowego ustalonego na 600 cykli 4-tygodniowych (scenariusz SA12).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Uwzględnione w opracowaniu efekty dotyczące odpowiedzi na leczenie i progresji choroby (por. rozdział 2.5.) wpływają na koszty leczenia, ale mogą wiązać się ze zmianą jakości życia oraz długości życia pacjentów z analizowanej populacji.

W opracowaniu zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji z kalkulacją i porównaniem bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności.

Uznano, że w przypadku analizowanego porównania zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30], co dodatkowo wzmocniło przedstawienie oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyłącznie w ramach wariantów uwzględniających wyniki porównania pośredniego skuteczności Arzerra® i Gazyvaro® (warianty 2A – 2F; por. rozdział 2.5.) oceniono różnicę w kosztach i efektach stosowania porównywanych interwencji i skalkulowano inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (w ramach tych wariantów przeprowadzono pełną analizę inkrementalną).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono bezwzględne i inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 130 002 PLN za dodatkowy QALY.

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę ekonomiczną.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności dla wszystkich porównywanych interwencji (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności określonego dla opcjonalnej technologii refundowanej (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [3]),

Dodatkowo w ramach niektórych scenariuszy analizy wrażliwości (SA02 – SA09, SA65) przedstawiono:

- różnicę w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- cenę zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono podstawowe wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy wrażliwości

– wszystkie w/w punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA” i „PSA”).

Dodatkowo, wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia cechuje się niższym współczynnikiem kosztów-efektywności (CER).

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy przeprowadzono modelowanie efektów i kosztów stosowania porównywanych interwencji na podstawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie ich skuteczności. Modelowanie pozwoliło określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w zdefiniowanym horyzoncie czasowym (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki uwzględniające wagi użyteczności poszczególnych stanów klinicznych (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- ocena globalnych różnic w koszcie różniącym i wynikach QALY (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu porównania CER lub kalkulacji ICER – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich (charakterystyczne dla warunków polskich zużycie zasobów medycznych) – przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z wielośrodkowych badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z

badania dla wnioskowanej technologii) lub dane dotyczące innych warunków ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania.

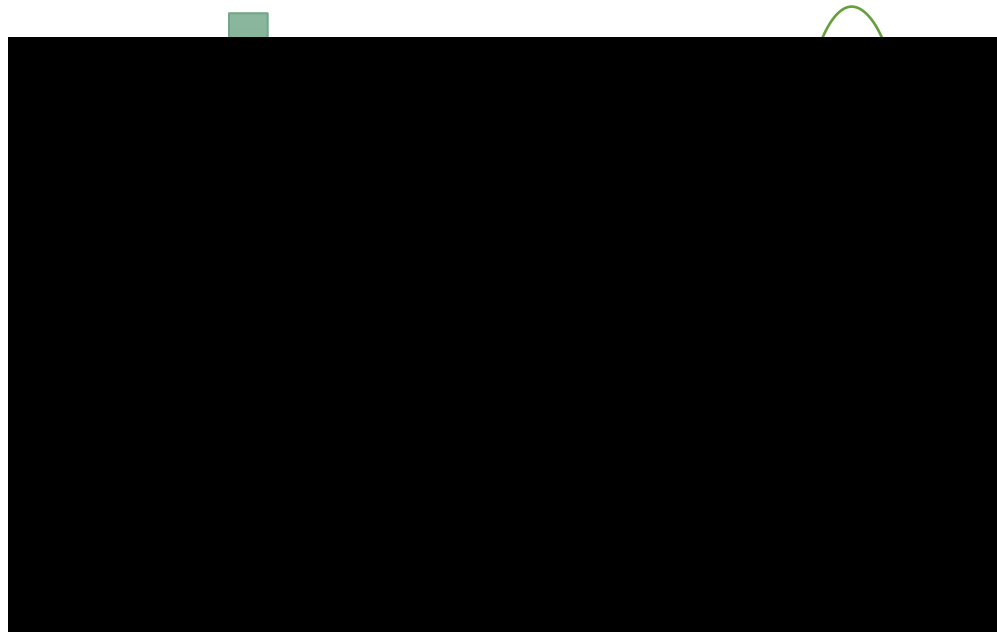
W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonych obliczeń; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekty kliniczne porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Uwzględniono model Markowa składający się z trzech głównych zbiorów stanów:

- „PFS I linia” – uwzględniający stany kliniczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji (w trakcie lub po zakończeniu I linii leczenia, przed wystąpieniem progresji);
- „Progresja” – uwzględniający stany kliniczne związane z kolejnymi liniami leczenia wśród pacjentów po progresji choroby występującej w trakcie lub po zakończeniu leczenia I linii;
- „Zgon” – stan absorbujący uwzględniający pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

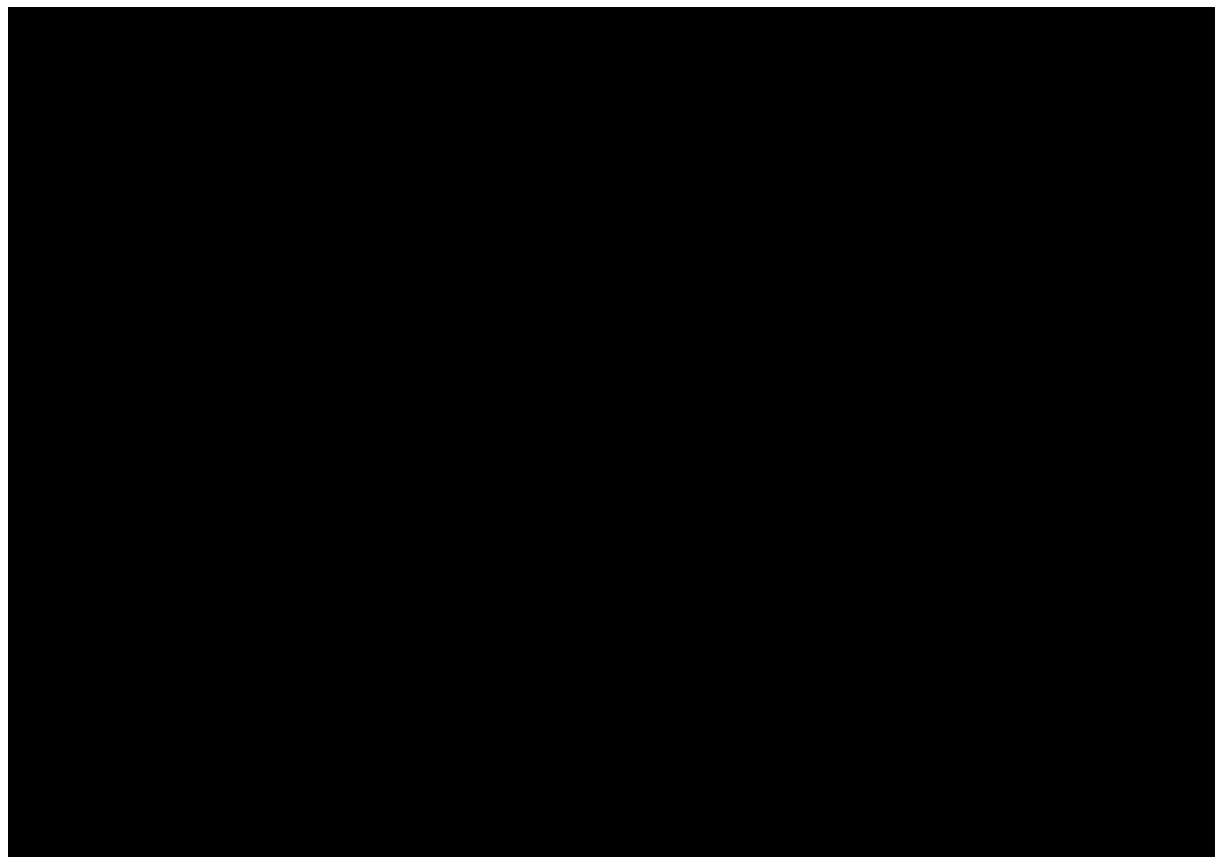


Zbiór stanów „PFS I linia” podzielono dodatkowo na podzbiory określające obecność odpowiedzi, tj.: „CR” (całkowita odpowiedź), „PR” (odpowiedź częściowa) i „SD” (stabilna choroba). Wewnątrz „PFS I linia” nadzorowano również obecność leczenia I linii, zgodnie z przypisanym przeżyciem na terapii (por. rozdziały 2.2. i 2.3.).

Tylko w ramach wariantu 1B opartego na medianach PFS pominięto stany związane z odpowiedzią na leczenie („CR”, „PR”, „SD”).

Zbiór stanów „Progresja” podzielono na 3 kolejne linie leczenia oraz stan „BSC” (najlepsze leczenie wspomagające), uwzględniający pacjentów niepoddawanych chemioterapii.

W ramach każdej z kolejnych linii uwzględniono po 6 cykli leczenia [54], [56], [65]-[67].



Wszyscy pacjenci wprowadzani są do modelu poprzez stany „PFS I linia”.

W kolejnych cyklach pacjenci mogą doznać epizodów progresji; mogą również umrzeć przechodząc do stanu „Zgon” lub zakończyć leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, czy spełnienia innych zdefiniowanych kryteriów dyskontynuacji.

Ze stanu „Progresja” mogą przejść do stanu absorbującego „Zgon”.

Model zakłada 28-dniowe (4-tygodniowe) cykle zgodnie ze schematem podawania porównywanych technologii; ze względu na krótki cykl model nie uwzględnia korekty połowy cyklu.

Struktura modelu pozwala uchwycić wszystkie potencjalne korzyści kliniczne stosowania porównywanych interwencji, tj. obecność odpowiedzi na leczenie i skorelowanych z nią efektów pod postacią: dłuższego przeżycia bez progresji i wyższej jakości życia.

Kolejną zaletą uwzględnionego modelu jest fakt, iż umożliwia inkorporację wyników zagregowanych badań klinicznych pod postacią prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i w ten sposób umożliwia porównanie wnioskowanej technologii z Gazyvaro® przy uwzględnieniu dostępnych informacji klinicznych niepozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego lub porównania bezpośredniego.

Model rejestruje 4 kluczowe aspekty związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji: przeżycie kohorty chorych, ich jakość życia, koszt opieki nad pacjentami i wysokość zużycia porównywanych interwencji. Wszystkie wspomniane aspekty związane są z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie, a więc efektem stosowania porównywanych technologii. Tym sposobem model pozwala na określenie wyników, które są istotne dla służby zdrowia i decydentów.

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE

Dane wejściowe modelu obejmują następujące kategorie:

- 1) podstawowe założenia analizy ekonomicznej (stopy dyskontowe, horyzont czasowy, próg opłacalności) przedstawione w części 1. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.3., 3.4. i 3.8.);
- 2) charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (wiek, masa ciała i powierzchnia ciała pacjenta, liczba chorób współistniejących oraz odsetek kobiet) przedstawiona w części 2. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisana w rozdziale 2.4.);
- 3) dane dotyczące dawkowania porównywanych interwencji oraz przeżycia na terapii z ich wykorzystaniem przedstawione w części 3. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 2.2. i 2.3.);
- 4) dane dotyczące efektu klinicznego zastosowania porównywanych interwencji przedstawione w części 4. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.5.2.1.-3.5.2.5. i 3.6.1.);
- 5) dane dotyczące wag użyteczności przedstawione w części 5. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.5.2.7. i 3.6.2.);
- 6) dane kosztowe przedstawione w części 6. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziale 3.7.);
- 7) dane dotyczące ryzyka zgonu osoby z populacji polskiej przedstawione w części 7. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziale 3.5.2.6.).

W punkcie początkowym analizy, kohortę pacjentów rozpoczynających leczenie zdywersyfikowano na pacjentów, u których osiągnięta zostanie całkowita, częściowa odpowiedź lub u których nie zaobserwowano zmian (stabilna choroba jako najlepsza odpowiedź).

Udział w/w grup określono na podstawie parametru ORR i udziału CR w ORR (por. rozdział 3.6.1.). Otrzymanym grupom chorych przypisano odpowiednie funkcje przeżycia zgodnie z wartościami parametrów z tabeli powyżej.

W wariantcie 1B przeżycie wolne od progresji w grupie A-Clb określone zostało na podstawie mediany PFS z badań klinicznych.



3.5.2.2. PFS W GRUPIE G-CLB

W zależności od predefiniowanego wariantu porównania, przeżycie wolne od progresji (PFS) w grupie G-Clb określono na podstawie:

- zależnych od odpowiedzi modeli parametrycznych dopasowanych do danych pacjentów włączonych do badania COMPLEMENT-1 (warianty: 1A, 2A, 2B, 3A i 3B);
- PFS w grupie A-Clb i HR określonego w ramach adiustowanego porównania pośredniego – warianty 2C i 2D;
- PFS w grupie A-Clb i MR określonego w ramach adiustowanego porównania pośredniego – warianty 2E i 2F.

PFS w grupie G-Clb z uwzględnieniem HR lub MR określono na podstawie przekształcenia wynikającego z definicji HR i zależności pomiędzy skumulowaną funkcją hazardu a przeżyciem w danym punkcie czasowym:



Pomiędzy modelowaniem PFS w grupie G-Clb w ramach wariantów 1A, 2A, 2B, 3A i 3B różnica dotyczy wyłącznie wartości ORR w grupie G-Clb, która została określona na podstawie:

- wyników badania CLL11 w ramach wariantu 1A,
- wyników adiurowanego porównania pośredniego (OR dla ORR) i ORR w grupie A-Clb w ramach wariantów 2A i 2B
- ORR w grupie A-Clb w ramach wariantów 3A i 3B.

Pomiędzy modelowaniem PFS w grupie G-Clb w ramach wariantów 2C i 2D (a także 2E i 2F) różnica dotyczy wyłącznie okresu, w którym zakładana jest obecność różnicy w prawdopodobieństwie progresji między interwencjami – w ramach pierwszego z w/w wariantów uwzględniono cały horyzont czasowy, podczas gdy w ramach drugiego – pierwsze 15 miesięcy (przybliżony okres, w którym skumulowany hazard wystąpienia progresji w trakcie monoterapii chlorambucylem jest nieistotnie różny między wynikami badań COMPLEMENT-1 i CLL11).

3.5.2.3. WSKAŹNIK WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

W opracowaniu uwzględniono działania niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące w grupach eksperymentalnych badań COMPLEMENT-1 i CLL11 z częstością odpowiednio $\geq 2\%$ i $\geq 3\%$ [54], [56]. Dodatkowo mając na uwadze 5,4% ryzyko wystąpienia leukopenii w stopniu 3. lub wyższym po zastosowaniu G-Clb [56], ale niższe od 2% występowanie tego zdarzenia w grupie A-Clb i z tego powodu nie raportowane w badaniu COMPLEMENT-1 [54], realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego w grupie A-Clb uwzględniono występowanie leukopenii w każdym stopniu [72].

Dostępne dane dotyczące występowania działań niepożądanych dotyczą liczby chorych, u których te działania wystąpiły [54], [56]. Mając na uwadze fakt, iż dane działanie niepożądane może u chorego wystąpić kilkakrotnie w trakcie leczenia, na podstawie jedynego źródła informacji [71] dotyczącego stosowania produktu Arzerra[®] z bendamustyną określono średnią liczbę reakcji związanych z wlewem leku na chorego, u którego zaobserwowano to zdarzenie (5 zdarzeń u 4 chorych w okresie obserwacji badania [71] = 1,2 zdarzenia na chorego).

Wskaźnik występowania danego działania niepożądanego w trakcie jednego cyklu leczenia (ang. *rate*) określono jako iloczyn liczby chorych z danym działaniem niepożądanym i średniej liczby zdarzeń u chorego podzielony przez iloczyn całkowitej liczby chorych i średniej liczby cykli leczenia u chorego, określonej na podstawie danych dotyczących przeżycia na terapii [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100]. rozdziały: 2.2. i 2.3.).

Otrzymane wskaźniki przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

Szczegóły dotyczące w/w obliczeń znajdują się w części G arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

Przedstawione obliczenia zakładają występowanie działań niepożądanych wyłącznie w trakcie leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji i z taką samą średnią liczbą epizodów u chorego jak w przypadku reakcji związanych z wlewem leku w ramach badania [71].

Działania niepożądane zostały uwzględnione w ramach wszystkich wariantów porównania za wyjątkiem wariantów 3A i 3B, które opierały się na założeniu takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (przy uwzględnieniu tego typu założenia koszt leczenia działań niepożądanych stanowi koszt nieróżniący porównywane schematy).

3.5.2.4. KOLEJNE LINIE LECZENIA

W opracowaniu uwzględniono kolejne linie leczenia u części pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.

W badaniach klinicznych czas do progresji z reguły był istotnie krótszy niż czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia [54], [56] co wynika z faktu, iż występuje opóźnienie w inicjalizacji kolejnych linii leczenia oraz u części pacjentów kolejne linie leczenia nie są wdrażane.

Symulując w/w aspekty w analizie przyjęto, że [redacted] poddawanych jest każdej kolejnej linii leczenia (na podstawie analizy danych pacjentów z progresją z obydwu grup badania COMPLEMENT-1; por. część A arkusza „Dane wejściowe” i tabela poniżej).

[redacted]

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

Taką samą wartość przypisano porównywanym interwencjom z uwagi na brak odpowiednich danych z badania CLL11.

O zasadności w/w podejścia może świadczyć podobny iloraz median PFS i median czasu do inicjalizacji kolejnej linii leczenia w ramach obydwu badań [54], [56].

Mając na uwadze brak dostępnych danych dotyczących warunków polskich, w analizie uwzględniono charakter kolejnych linii leczenia określony dla warunków brytyjskich – dla każdej z kolejnej linii leczenia uwzględniono grupę interwencji z udziałem jak dla warunków brytyjskich.

Na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych opisanego w aneksie internetowym do badania [78], określono również skuteczność schematów kolejnych linii leczenia. Uwzględniono medianę PFS dla każdej interwencji i na jej podstawie określono średnie prawdopodobieństwo wystąpienia progresji i konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia przy założeniu stałej funkcji hazardu (model wykładniczy). W analizie uwzględniono dane dotyczące skuteczności danej interwencji w I linii leczenia, w sytuacji braku dostępności do danych klinicznych wśród pacjentów uprzednio leczonych [78].

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

W analizie uwzględniono dawkowanie schematów kolejnych linii zgodne z dawkowaniem definiowanym w badaniach klinicznych wskazanych w tabeli powyżej (szczegóły w części E arkusza „Dane wejściowe” modelu).

Mając na uwadze brak danych dotyczących warunków polskich, aspekt opisany w ramach niniejszego rozdziału został szeroko testowany w ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA49 – SA59).

3.5.2.5. RYZYKO ZGONU Z POWODU CLL

Informacje z obydwu badań klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego są niepełne i niewystarczające do przeprowadzenia pełnej ekstrapolacji. Świadczy o tym fakt, iż zarówno w analizach ekonomicznych uwzględniających model centralny firmy GSK [78] oraz model firmy Roche dla Gazyvaro® [79] uwzględnione są inne źródła w ramach ekstrapolacji przeżycia całkowitego.

W modelu centralnym firmy GSK [78] w ramach ekstrapolacji przeżycia całkowitego uwzględniono: indywidualne dane pacjentów z badania COMPLEMENT-1 poszerzone o długoterminowe efekty wśród uczestników badania [64].

Na podstawie w/w źródeł opracowano 3 modele parametryczne przeżycia: Weibull’a, Gompertz’a i gamma, z najlepszym dopasowaniem osiągniętym z uwzględnieniem modelu Weibull’a.

Informacje na temat dopasowanych modeli przedstawiono w tabeli poniżej oraz w części D arkusza „Przeżycie” modelu dołączonego do opracowania.

[REDACTED]

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

Przedstawione powyżej funkcje wykorzystano do oceny przeżycia całkowitego w grupie A-CIb w ramach wariantów 2A – 2F oraz 3A – 3B. W ramach w/w wariantów przeżycie w grupie G-CIb określono na podstawie:

- OS w grupie A-CIb i HR określonego w ramach adiestowanego porównania pośredniego – warianty 2A – 2F;
- OS w grupie A-CIb – warianty 3A – 3B.

Mając na uwadze brak analogicznych funkcji przeżycia całkowitego dla komparatora (w modelu firmy Roche uwzględniono osobne prawdopodobieństwa dla chorych z progresją i w stanie PFS [79]) w ramach wariantów 1A i 1B dla obydwu porównywanych interwencji uwzględniono modele wykładnicze przeżycia sparametryzowane na podstawie 2-letniego przeżycia całkowitego szczytanego z krzywych Kaplan-Meier badań klinicznych COMPLEMENT-1 i CLL11 [54], [56]. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Zależność pomiędzy w/w przeżyciem (P) a skumulowaną funkcją hazardu wystąpienia zgonu określono na podstawie [12], [13] (t wyrażone jako liczba cykli):

$$\begin{matrix}
 \text{[Redacted Equation]} \\
 \text{[Redacted Equation]} \\
 \text{[Redacted Equation]}
 \end{matrix}$$

Mając na uwadze stosunkowo niską śmiertelność w okresie obserwacji obydwu badań, w ramach analizy została ona wykorzystana do oceny ryzyka zgonu z powodu CLL.

3.5.2.6. RYZYKO ZGONU Z POZOSTAŁYCH POWODÓW

W opracowaniu, do oceny śmiertelności analizowanych pacjentów z przyczyn innych niż CLL uwzględniono ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski, w zależności od wieku i płci [73].

Wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,4400%	0,3620%
1	0,0310%	0,0270%
2	0,0210%	0,0170%
3	0,0130%	0,0100%
4	0,0100%	0,0070%
5	0,0090%	0,0070%
6	0,0090%	0,0080%
7	0,0090%	0,0090%
8	0,0090%	0,0090%
9	0,0100%	0,0090%
10	0,0120%	0,0090%
11	0,0140%	0,0090%
12	0,0160%	0,0110%
13	0,0180%	0,0130%
14	0,0210%	0,0160%
15	0,0270%	0,0170%
16	0,0380%	0,0190%
17	0,0530%	0,0200%
18	0,0690%	0,0220%
19	0,0840%	0,0240%
20	0,0920%	0,0240%
21	0,0950%	0,0240%
22	0,0950%	0,0240%
23	0,0940%	0,0230%
24	0,0960%	0,0210%
25	0,1000%	0,0210%
26	0,1030%	0,0210%
27	0,1060%	0,0220%
28	0,1080%	0,0250%
29	0,1110%	0,0270%
30	0,1170%	0,0300%
31	0,1240%	0,0320%
32	0,1320%	0,0360%
33	0,1410%	0,0390%
34	0,1520%	0,0430%
35	0,1630%	0,0480%
36	0,1770%	0,0540%
37	0,1920%	0,0600%
38	0,2090%	0,0670%
39	0,2280%	0,0750%
40	0,2500%	0,0840%
41	0,2760%	0,0940%
42	0,3050%	0,1060%
43	0,3370%	0,1190%
44	0,3740%	0,1330%
45	0,4150%	0,1500%
46	0,4590%	0,1680%
47	0,5090%	0,1870%
48	0,5630%	0,2090%
49	0,6220%	0,2320%
50	0,6860%	0,2580%
51	0,7570%	0,2860%
52	0,8330%	0,3180%
53	0,9150%	0,3520%
54	1,0050%	0,3900%
55	1,1010%	0,4320%

Wiek	Mężczyzna	Kobieta
56	1,2040%	0,4770%
57	1,3150%	0,5270%
58	1,4340%	0,5810%
59	1,5600%	0,6390%
60	1,6940%	0,7000%
61	1,8350%	0,7650%
62	1,9830%	0,8340%
63	2,1370%	0,9070%
64	2,2970%	0,9830%
65	2,4630%	1,0630%
66	2,6360%	1,1490%
67	2,8160%	1,2400%
68	3,0060%	1,3370%
69	3,2070%	1,4440%
70	3,4240%	1,5630%
71	3,6620%	1,6980%
72	3,9250%	1,8540%
73	4,2190%	2,0370%
74	4,5500%	2,2540%
75	4,9230%	2,5120%
76	5,3430%	2,8170%
77	5,8140%	3,1750%
78	6,3360%	3,5920%
79	6,9110%	4,0700%
80	7,5380%	4,6120%
81	8,2150%	5,2180%
82	8,9400%	5,8890%
83	9,7130%	6,6240%
84	10,5330%	7,4250%
85	11,4010%	8,2910%
86	12,3220%	9,2270%
87	13,2970%	10,2340%
88	14,3350%	11,3180%
89	15,4420%	12,4860%
90	16,6120%	13,7340%
91	17,8820%	15,0890%
92	19,2240%	16,5340%
93	20,6400%	18,0720%
94	22,1280%	19,7020%
95	23,6900%	21,4230%
96	25,3240%	23,2360%
97	27,0290%	25,1370%
98	28,8040%	27,1260%
99	30,6460%	29,1970%
100	32,5520%	31,3480%

3.5.2.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI CHORYCH

W opracowaniu wykorzystano wagi użyteczności zdyswersyfikowane względem obecności: charakteru odpowiedzi na leczenie I linii lub jej braku, leczenia I linii (tylko w ramach analizy wrażliwości), progresji w trakcie lub po leczeniu I linii, czy niektórych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4.

Mnogość rozpatrywanych stanów klinicznych umożliwiła wykorzystanie ograniczonej liczby źródeł informacji na temat wag użyteczności. Wszystkie źródła dotyczą pacjentów z populacji innej niż polska (por. rozdział 3.6.2.).

Przy kalkulacji QALY wykorzystano iloczyn wagi użyteczności danego stanu i okresu przebywania pacjenta w tym stanie, wyrażonym w latach. Tak otrzymane wyniki dla poszczególnych cykli poddane zostały dyskontowaniu do 1. roku analizy i następnie zsumowane dla całego horyzontu czasowego.

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONYCH OBLICZEŃ

Przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzone w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Przeprowadzono obliczenia cechujące się:

- brakiem stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brakiem statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacją (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane.

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 32-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*).

Funkcjonowanie modelu może nie być poprawne we wcześniejszych wersjach programu. Model spełnia warunki zgodności z następującymi wersjami pakietu MS Office: 2007 i 2013, niemniej jednak część rozwiązań technicznych może nieprawidłowo działać we wcześniejszych wersjach programu Excel® (np. ograniczenia wartości komórek określone na podstawie odnośników do innych arkuszy).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W rozdziale 3.6.1. opisano założenie związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji.

W rozdziale 3.6.2. przedstawiono dane wejściowe modelu centralnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

3.6.1. EFEKTY KLINICZNE PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji przedstawiono w przeglądzie [41]. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji uwzględnione w analizie.

Jak opisano w rozdziale 2.5., w opracowaniu wykorzystano punkty końcowe badań klinicznych odnoszące się do:

- przeżycia wolnego od progresji i odpowiedzi na leczenie (ORR, OR dla ORR, odsetek CR w ORR, HR i MR dla PFS);
- przeżycia całkowitego, ang. *overall survival*, OS (HR dla OS);
- ryzyka występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego występujących, u co najmniej 2% (COMPLEMENT-1) lub 3% (CLL11) chorych w grupie eksperymentalnej [54], [56], [72].

3.6.1.1. PARAMETRY SKUTECZNOŚCI

Wykorzystane w opracowaniu informacje na temat ogólnego wskaźnika odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegóły znajdują się w części B i C arkusza „Przeżycie”.

Na uwagę zasługują ograniczenia przedstawionego powyżej adiustowanego porównania pośredniego (por. rozdział 2.5.) – wyniki analizy ekonomicznej otrzymane w ramach wariantów uwzględniających w/w dane cechują się niską wiarygodnością.

3.6.1.2. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STOPNIA 3. LUB WYŻSZEGO

W opracowaniu uwzględniono wszystkie działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego występujące u co najmniej 2% (COMPLEMENT-1) lub 3% (CLL11) chorych w grupie eksperymentalnej [54], [56].

W przypadku leukopenii w grupie A-Clb uwzględniono liczbę zdarzeń niezależnie od stopnia nasilenia, z uwagi na brak innych danych [72].

Uwzględnione informacje (liczba pacjentów raportujących co najmniej 1 epizod danego działania niepożądanego) przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły przedstawiono w części G arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

Przedstawione zestawienie ryzyka działań niepożądanych wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii może wiązać się z lepszym profilem bezpieczeństwa.

Wyniki porównania pośredniego w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

Na uwagę zasługują ograniczenia przedstawionego powyżej adiustowanego porównania pośredniego (por. rozdział 2.5.).

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W modelu zaadaptowanym do warunków polskich uwzględniono 4 źródła informacji na temat wag użyteczności: nieopublikowane dane pochodzące z badania COMPLEMENT-1 (EQ-5D w stanie PFS; przedstawione w opracowaniu wtórnym [78]) oraz 3 dodatkowe źródła: [67] (waga użyteczności pacjentów włączonych do badania oceniającego skuteczność bendamustyny – wyniki mapowania kwestionariusza EORTC-C30 na EQ-5D prezentowane w opracowaniu wtórnym [98]), [68] (badanie preferencji 89 osób z populacji generalnej Anglii i Szkocji w zakresie jakości życia chorych z analizowanej populacji; metoda *Standard gamble*, SG), [69] (plakat przedstawiający wyniki badania preferencji 60 osób z populacji generalnej Anglii i Szkocji w zakresie jakości życia chorych z analizowanej populacji; metoda *Time Trade-Off*, TTO).

W/w źródła zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego opisanego w aneksie internetowym do badania [78] (ostatnia aktualizacja: październik 2013).

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia. Na podstawie przeglądu sprawdzono, czy dostępne są inne źródła informacji na temat wag użyteczności dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTMiT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 5.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową a także wpływu aspektów związanych z naturalnym przebiegiem choroby (charakter odpowiedzi na leczenie, progresja, występowanie działań niepożądanych stopnia 3. lub 4.) na wysokość wag wśród chorych.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności chorych z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanych powyżej, wyniki alternatywnych metod konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności) i/lub syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności lub badania zawierające kwestionariusze oceny jakości życia, dla których nie ma dostępnych metod konwersji do wag użyteczności na podstawie zagregowanych wyników,
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej,
- pierwotne lub wtórne źródła mające na celu wykazanie redukcji jakości życia / niższych wag użyteczności wśród chorych z analizowanej populacji w odniesieniu do osób z populacji generalnej lub chorych z innymi schorzeniami (badania mające na celu wykazanie wyłącznie wpływu choroby na jakość życia bez oceny innych czynników w obrębie grupy chorych),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich lub informacji niepublikowanych w badaniach pierwotnych,
- analizy ekonomiczne uwzględniające wagi użyteczności określone w sposób niestandardowy (opinie ekspertów, własne założenia w zakresie wysokości wag użyteczności),
- niestandardowe oceny jakości życia lub standardowe metody bez konwersji do wag użyteczności,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- streszczenie konferencyjne włączonej publikacji pełnotekstowej,
- nieadekwatna populacja (nie CLL).

W ramach kwalifikacji źródeł informacji do przeglądu, zaplanowano zastosowanie sekwencji proponowanej przez AOTMiT [1], tj. w pierwszej kolejności zaplanowano włączenie wag użyteczności określonymi metodami pośrednimi (strategia 1a), a w przypadku ich braku – określonymi metodami bezpośrednimi (strategia 1b). W przypadku braku źródeł informacji dotyczących metod pośrednich i

bezpośrednich uwzględniono wyniki mapowania kwestionariuszy lub konwersji zagregowanych wyników innych kwestionariuszy na wagi użyteczności.

Nie planowano przeprowadzenia odrębnego badania oceny jakości życia (strategie 2a, 2b i 2c [1]) w sytuacji odnalezienia jakichkolwiek opublikowanych źródeł informacji.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP. Wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [61] (opublikowane tłumaczenie pierwotnego, pełnego filtru NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

Ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline; por. rozdział 5.2.) [62], [63].

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy Medline (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie Medline przeprowadzono poprzez PubMed.

Tabela 18. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.

Nr	OIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
1	exp Life Tables/	1	"Life Tables"[Mesh]	1	'life table'/exp
2	exp "Quality of Life"/	2	"Quality of Life"[Mesh]	2	'quality of life'/exp
3	Health Status/	3	"Health Status"[Mesh:NoExp]	3	'health status'/de
4	exp Health Status Indicators/	4	"Health Status Indicators"[Mesh]	4	'health status indicator'/exp
5	(utilit\$ approach\$ or health gain or hui or hui2 or hui2 or hui3 or hui 3).ti,ab.	5	utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]	5	('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti
6	(health measurement\$ scale\$ or health measurement\$ questionnaire\$).ti,ab.	6	health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]	6	('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti
7	(standard gamble\$ or categor\$ scal\$ or linear scal\$ or linear analog\$ or visual scal\$ or magnitude estmat\$).ti,ab	7	standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]	7	('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab
8	(time trade off\$ or rosser\$ classif\$ or rosser\$ matrix or rosser\$ distress\$ or hrqol).ti,ab.	8	time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]	8	('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti
9	(index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb).ti,ab.	9	index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]	9	('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti
10	(rating scale\$ or multiattribute\$ health ind\$ or multi attribute\$ health ind\$).ti,ab.	10	rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]	10	('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti
11	(health utilit\$ index or health utilit\$ indices).ti,ab.	11	health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]	11	('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti
12	(multiattribute\$ theor\$ or multi attribute\$ theor\$ or multiattribute\$ analys\$ or multi attribute\$ analys\$).ti,ab.	12	multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]	12	('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti
13	(health utilit\$ scale\$ or classification of illness state\$ or 15d or 15 d or 15 dimension).ti,ab.	13	health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]	13	('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti
14	(health state\$ utilit\$ or 12d or 12 d or 12 dimension).ti,ab.	14	health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]	14	('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti
15	well year\$.ti,ab.	15	well year*[tiab]	15	'well year\$':ab,ti
16	(multiattribute\$ utilit\$ or multi	16	multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute*	16	('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi

Nr	OVISP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
	attribute\$ utilit\$.ti,ab.		utilit*[tiab]		attribute\$ utilit\$):ab,ti
17	health utilit\$ scale\$.ti,ab.	17	health utility* scale*[tiab]	17	'health utilit\$ scale\$':ab,ti
18	(qol or 5d or 5-d or 5 dimension or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol).ti,ab.	18	qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]	18	(qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti
19	(qualy or qaly or qualys or qalys or quality adjusted life year\$.ti,ab.	19	qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]	19	(qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti
20	life year\$ gain\$.ti,ab.	20	life year* gain*[tiab]	20	'life year\$ gain\$':ab,ti
21	willingness to pay.ti,ab.	21	willingness to pay[tiab]	21	'willingness to pay':ab,ti
22	(hye or hyes or health\$ year\$ equivalent\$.ti,ab.	22	hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]	22	(hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti
23	(person trade off\$ or person tradeoff\$ or time tradeoff\$ or time trade off\$.ti,ab.	23	person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]	23	('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti
24	theory utilit\$.ti,ab.	24	theory utilit*[tiab]	24	'theory utilit\$':ab,ti
25	life table\$.ti,ab.	25	life table*[tiab]	25	'life table\$':ab,ti
26	health state\$.ti,ab.	26	health state*[tiab]	26	'health state\$':ab,ti
27	(sf36 or sf 36).ti,ab.	27	sf36[tiab] OR sf 36[tiab]	27	(sf36 or 'sf 36'):ab,ti
28	(short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab.	28	short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]	28	('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti
29	(6d or 6-d or 6 dimension).ti,ab.	29	6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab]	29	(6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti
30	or/1-29	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	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
31	letter.pt.	31	letter[pt]	31	letter:it
32	editorial.pt.	32	editorial[pt]	32	editorial:it
33	historical article.pt.	33	historical article[pt]	33	'historical article':it

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
34	comment.pt.	34	comment[pt]	34	comment:it
35	or/31-34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34
36	30 not 35	36	#30 NOT #35	36	#30 NOT #35
37	Animals/	37	animals[mesh:noexp]	37	'animal'/de
38	Humans/	38	humans[mesh]	38	'human'/exp
39	37 not (38 and 37)	39	#37 NOT (#37 AND #38)	39	#37 NOT (#37 AND #38)
40	36 not 39	40	#36 NOT #39	40	#36 NOT #39

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 19. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 30.01.2017).

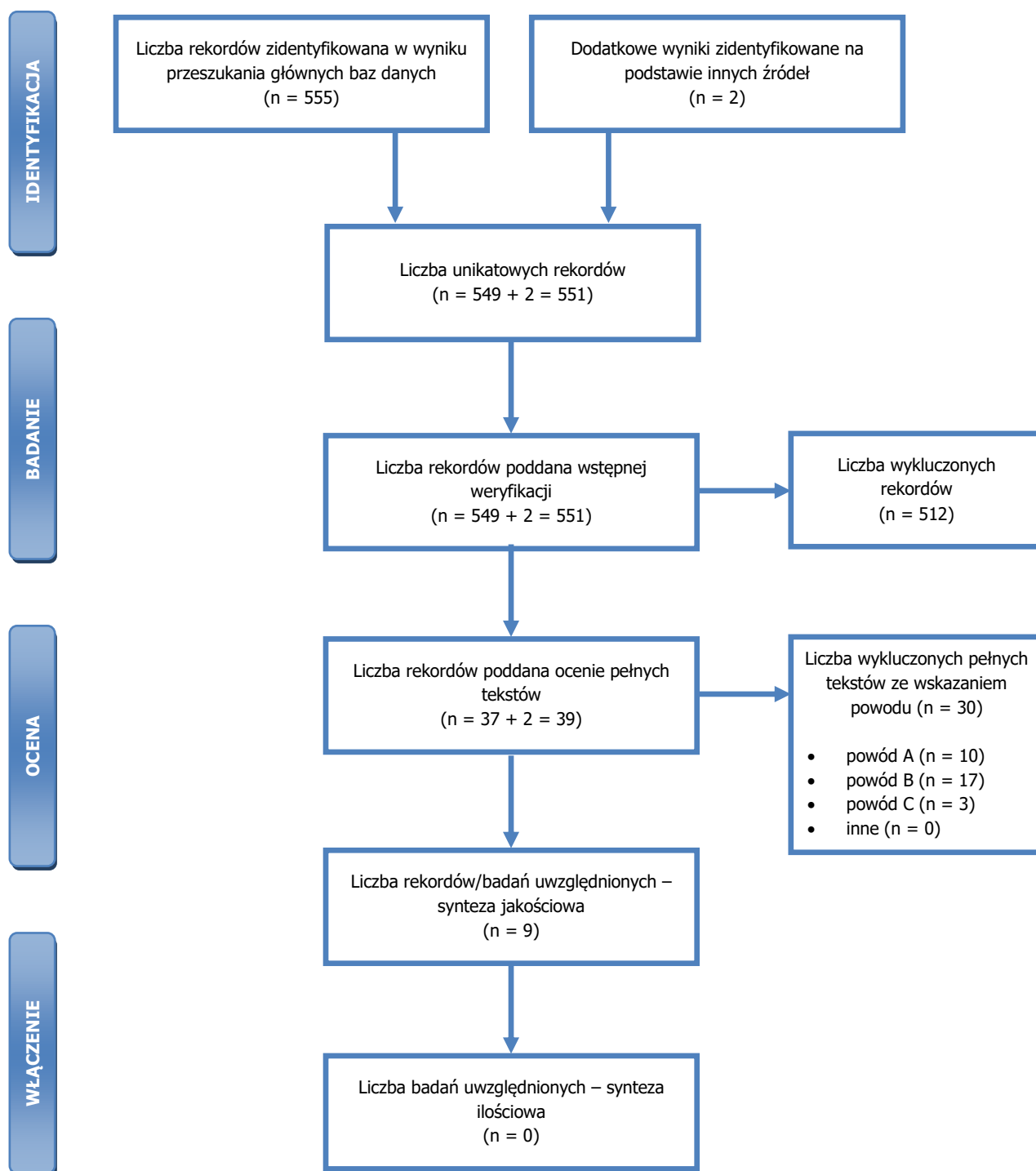
	Kwerendy	Wynik		
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com	GBL
#1	<p>Grupa chorych <i>Pubmed: "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]</i></p> <p><i>EMBASE: 'chronic lymphatic leukemia'/exp</i></p> <p>GBL: i) PBL 1991-2016 (hasło): <i>BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA PRZEWLEKŁA Z KOMÓREK B - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY</i> ii) PBL 1979-1990 (hasło): <i>BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA PRZEWLEKŁA Z KOMÓREK B</i> iii) prePBL (dowolne słowa opisu): <i>BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA PRZEWLEKŁA Z KOMÓREK B</i></p>	13 634	29 972	444,1,0
#2	<p>Filtr badań jakości życia</p> <p>PubMed: <i>("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement*</i></p>	544970	581253	4 870,41,22

	Kwerendy	Wynik	
	<p><i>questionnaire*[tiab] OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]) OR (rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]) OR (well year*[tiab] OR (multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]) OR (health utility* scale*[tiab]) OR (qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]) OR (qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]) OR (life year* gain*[tiab]) OR (willingness to pay[tiab] OR (hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]) OR (theory utilit*[tiab] OR (life table*[tiab] OR (health state*[tiab] OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]) OR (6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh:noexp] NOT (animals[mesh:noexp] AND humans[mesh]))</i></p> <p>EMBASE: ('life table'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'health status'/de OR 'health status indicator'/exp OR ('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti OR ('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti OR ('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab OR ('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti OR ('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti OR ('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti OR ('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti OR ('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti OR 'well year\$:ab,ti OR ('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti OR 'health utilit\$ scale\$:ab,ti OR (qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti OR (qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti</p>		

	Kwerendy	Wynik		
	<p><i>OR 'life year\$ gain\$':ab,ti OR 'willingness to pay':ab,ti OR (hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti OR ('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti OR 'theory utilit\$':ab,ti OR 'life table\$':ab,ti OR 'health state\$':ab,ti OR (sf36 or 'sf 36'):ab,ti OR ('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti OR (6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti) NOT (letter:it OR editorial:it OR 'historical article':it OR comment:it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp))</i></p> <p>GBL: i) PBL 1991-2015 (hasło): JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY ii) PBL 1979-1990 (hasło): JAKOŚĆ ŻYCIA iii) prePBL (dowolne słowa opisu): JAKOŚĆ ŻYCIA</p>			
#3	<p>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</p> <p>PubMed: #1 AND #2</p> <p>EMBASE (tylko unikatowe rekordy embase.com): #1 AND #2 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</p> <p>GBL: i) PBL 1991-2015 (hasła): BIALACZKA LIMFOCYTOWA PRZEWLEKŁA Z KOMÓREK B - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY AND JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY ii) PBL 1979-1990 (hasła): BIALACZKA LIMFOCYTOWA PRZEWLEKŁA Z KOMÓREK B AND JAKOŚĆ ŻYCIA iii) prePBL (dowolne słowa opisu): BIALACZKA LIMFOCYTOWA PRZEWLEKŁA Z KOMÓREK B AND JAKOŚĆ ŻYCIA</p>	216	339	0, 0, 0
	Suma rekordów	216+339 + 0 + 0 + 0 = 555		
	Liczba unikatowych rekordów:	549		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły i streszczenia:	549		
	Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA, portalu AOTMiT i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu lub przeglądu bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:	2		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o	39		

	Kwerendy	Wynik
streszczenia), w tym liczba abstraktów konferencyjnych poddana ocenie (próba odnalezienia plakatu, pełnego opisu badania):		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	30
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	10
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji lub kalkulacji na podstawie dostępnych danych (powód B):	17
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	3
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		9 [68], [69], [93]-[98]

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 9 badań dotyczących pacjentów o zbliżonej charakterystyce do ocenianej, na podstawie których można określić wagi użyteczności. Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności.

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności		Ograniczenia																				
Beusterien 2010 [68]	Metoda/kwestionariusz: <i>Standard gamble</i> , SG Respondenci: osoby z populacji generalnej Anglii i Szkocji (89 uczestników)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności: średnia ± SD (SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I linia leczenia: CR</td> <td>0,91 ± 0,11</td> </tr> <tr> <td>I linia leczenia: PR</td> <td>0,84 ± 0,14</td> </tr> <tr> <td>I linia leczenia: Brak zmian</td> <td>0,78 ± 0,14</td> </tr> <tr> <td>Progresywna choroba</td> <td>0,68 ± 0,20</td> </tr> <tr> <td>II linia leczenia</td> <td>0,71 ± 0,17</td> </tr> <tr> <td>III linia leczenia</td> <td>0,65 ± 0,22</td> </tr> <tr> <td>Wpływ anemii, 3-4 stopień</td> <td>-0,09 (0,02)</td> </tr> <tr> <td>Wpływ gorączki, 3-4 stopień</td> <td>-0,11 (0,02)</td> </tr> <tr> <td>Wpływ zapalenia płuc, 3-4 stopień</td> <td>-0,20 (0,02)</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD (SE)	I linia leczenia: CR	0,91 ± 0,11	I linia leczenia: PR	0,84 ± 0,14	I linia leczenia: Brak zmian	0,78 ± 0,14	Progresywna choroba	0,68 ± 0,20	II linia leczenia	0,71 ± 0,17	III linia leczenia	0,65 ± 0,22	Wpływ anemii, 3-4 stopień	-0,09 (0,02)	Wpływ gorączki, 3-4 stopień	-0,11 (0,02)	Wpływ zapalenia płuc, 3-4 stopień	-0,20 (0,02)		Metoda bezpośrednia, respondenci – zdrowe osoby
Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD (SE)																							
I linia leczenia: CR	0,91 ± 0,11																							
I linia leczenia: PR	0,84 ± 0,14																							
I linia leczenia: Brak zmian	0,78 ± 0,14																							
Progresywna choroba	0,68 ± 0,20																							
II linia leczenia	0,71 ± 0,17																							
III linia leczenia	0,65 ± 0,22																							
Wpływ anemii, 3-4 stopień	-0,09 (0,02)																							
Wpływ gorączki, 3-4 stopień	-0,11 (0,02)																							
Wpływ zapalenia płuc, 3-4 stopień	-0,20 (0,02)																							
Ferguson 2008 [69]	Metoda/kwestionariusz: <i>Time Trade-Off</i> , TTO Respondenci: osoby z populacji generalnej Anglii i Szkocji (60 uczestników)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności: średnia ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I linia leczenia: alemtuzumab</td> <td>0,619 ± 0,2239</td> </tr> <tr> <td>I linia leczenia: Clb</td> <td>0,623 ± 0,2170</td> </tr> <tr> <td>Po I linii: PFS</td> <td>0,777 ± 0,1838</td> </tr> <tr> <td>Po I linii: progresja</td> <td>0,540 ± 0,2033</td> </tr> <tr> <td>Po II linii: PFS</td> <td>0,650 ± 0,2093</td> </tr> <tr> <td>Po II linii: progresja</td> <td>0,470 ± 0,2176</td> </tr> <tr> <td>Po ostatniej linii: PFS</td> <td>0,428 ± 0,2158</td> </tr> <tr> <td>Po ostatniej linii: progresja</td> <td>0,279 ± 0,2082</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD	I linia leczenia: alemtuzumab	0,619 ± 0,2239	I linia leczenia: Clb	0,623 ± 0,2170	Po I linii: PFS	0,777 ± 0,1838	Po I linii: progresja	0,540 ± 0,2033	Po II linii: PFS	0,650 ± 0,2093	Po II linii: progresja	0,470 ± 0,2176	Po ostatniej linii: PFS	0,428 ± 0,2158	Po ostatniej linii: progresja	0,279 ± 0,2082		Metoda bezpośrednia, respondenci – zdrowe osoby		
Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD																							
I linia leczenia: alemtuzumab	0,619 ± 0,2239																							
I linia leczenia: Clb	0,623 ± 0,2170																							
Po I linii: PFS	0,777 ± 0,1838																							
Po I linii: progresja	0,540 ± 0,2033																							
Po II linii: PFS	0,650 ± 0,2093																							
Po II linii: progresja	0,470 ± 0,2176																							
Po ostatniej linii: PFS	0,428 ± 0,2158																							
Po ostatniej linii: progresja	0,279 ± 0,2082																							
Kosmas 2015 [93]	Metoda/kwestionariusz: TTO Respondenci: osoby z populacji generalnej Anglii i Szkocji (100 uczestników)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności: średnia ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS bez terapii I linii</td> <td>0,82 ± 0,17</td> </tr> <tr> <td>PFS bez terapii II linii</td> <td>0,71 ± 0,23</td> </tr> <tr> <td>PFS w trakcie terapii I linii, leki doustne</td> <td>0,71 ± 0,20</td> </tr> <tr> <td>PFS w trakcie terapii I linii, leki dożylnie</td> <td>0,67 ± 0,22</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD	PFS bez terapii I linii	0,82 ± 0,17	PFS bez terapii II linii	0,71 ± 0,23	PFS w trakcie terapii I linii, leki doustne	0,71 ± 0,20	PFS w trakcie terapii I linii, leki dożylnie	0,67 ± 0,22		Metoda bezpośrednia, respondenci – zdrowe osoby										
Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD																							
PFS bez terapii I linii	0,82 ± 0,17																							
PFS bez terapii II linii	0,71 ± 0,23																							
PFS w trakcie terapii I linii, leki doustne	0,71 ± 0,20																							
PFS w trakcie terapii I linii, leki dożylnie	0,67 ± 0,22																							

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności			Ograniczenia																		
		Progresja po I linii leczenia	0,66 ± 0,22																				
		Dalsza progresja	0,59 ± 0,23																				
		PFS w trakcie terapii II linii	0,55 ± 0,25																				
		PFS w trakcie terapii I linii, zwiększona częstotliwość hospitalizacji	0,55 ± 0,26																				
		Po niepowodzeniu wszystkich linii	0,42 ± 0,25																				
Naik 2016 [94] (brak dostępu do pełnego tekstu)	Metoda/kwestionariusz: EQ-5D Respondenci: osoby, które przeżyły chorobę nowotworową (11 uczestników z CLL)	Średnia waga użyteczności wśród pacjentów z CLL (SD): <ul style="list-style-type: none"> • 0,80 (0,13) dla norm kanadyjskich, • 0,80 (0,15) dla norm amerykańskich, • 0,74 (0,20) dla norm brytyjskich. 			Brak danych dla modelowanych stanów klinicznych; tylko 11 chorych na CLL																		
Holtzer-Goor 2015 [95]	Metoda/kwestionariusz: EQ-5D-5L Respondenci: chorzy na CLL z Holandii (144 uczestników)	<table border="1" data-bbox="828 643 1765 986"> <thead> <tr> <th>Stan (liczba pacjentów)</th> <th>Waga użyteczności: średnia ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Średnia w grupach pacjentów</td> </tr> <tr> <td>Wszyscy pacjenci z CLL (144)</td> <td>0,85 ± 0,1</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci bez aktywnego leczenia (59)</td> <td>0,89 ± 0,1</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci leczeni Clb (28)</td> <td>0,82 ± 0,2</td> </tr> <tr> <td>Pozostali pacjenci (57)</td> <td>0,85 ± 0,1</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Średnia w okresie stosowania i braku stosowania leków</td> </tr> <tr> <td>W trakcie leczenia Clb (42)</td> <td>0,81 ± 0,2</td> </tr> <tr> <td>W okresie bez leczenia / oczekiwania na leczenie lub braku konieczności podjęcia leczenia (71)</td> <td>0,88 ± 0,1</td> </tr> </tbody> </table>			Stan (liczba pacjentów)	Waga użyteczności: średnia ± SD	Średnia w grupach pacjentów		Wszyscy pacjenci z CLL (144)	0,85 ± 0,1	Pacjenci bez aktywnego leczenia (59)	0,89 ± 0,1	Pacjenci leczeni Clb (28)	0,82 ± 0,2	Pozostali pacjenci (57)	0,85 ± 0,1	Średnia w okresie stosowania i braku stosowania leków		W trakcie leczenia Clb (42)	0,81 ± 0,2	W okresie bez leczenia / oczekiwania na leczenie lub braku konieczności podjęcia leczenia (71)	0,88 ± 0,1	Brak danych dla modelowanych stanów klinicznych
Stan (liczba pacjentów)	Waga użyteczności: średnia ± SD																						
Średnia w grupach pacjentów																							
Wszyscy pacjenci z CLL (144)	0,85 ± 0,1																						
Pacjenci bez aktywnego leczenia (59)	0,89 ± 0,1																						
Pacjenci leczeni Clb (28)	0,82 ± 0,2																						
Pozostali pacjenci (57)	0,85 ± 0,1																						
Średnia w okresie stosowania i braku stosowania leków																							
W trakcie leczenia Clb (42)	0,81 ± 0,2																						
W okresie bez leczenia / oczekiwania na leczenie lub braku konieczności podjęcia leczenia (71)	0,88 ± 0,1																						
Pashos 2013 [96]	Metoda/kwestionariusz: EQ-5D Respondenci: chorzy na CLL ze Stanów Zjednoczonych (1140 uczestników)	<table border="1" data-bbox="828 1021 1765 1118"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności: średnia ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kobieta z CLL</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>Mężczyzna z CLL</td> <td>0,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zaobserwowano istotny wpływ na wagę użyteczności: płci i wieku. Nie zaobserwowano istotnego wpływu linii leczenia na wagę użyteczności (p=0,0752), ale istotny wpływ tego parametru domenę EQ-5D określającą ból i dyskomfort</p>			Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD	Kobieta z CLL	0,8	Mężczyzna z CLL	0,9	Brak danych dla modelowanych stanów klinicznych												
Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD																						
Kobieta z CLL	0,8																						
Mężczyzna z CLL	0,9																						
Tolley 2013 [97]	Metoda/kwestionariusz: TTO Respondenci: osoby z populacji generalnej Anglii i Szkocji (110)	Stan	Waga użyteczności: średnia (SD)	Wpływ działania niepożądanego	Metoda bezpośrednia, respondenci – zdrowe osoby; opis stanów																		

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności			Ograniczenia												
	uczestników)	Po 1 lub 2 liniach leczenia: w oczekiwaniu na leczenie (<i>anchor state</i>)	0,549 (0,231)	-	dotyczy bardziej zaawansowanej choroby (po co najmniej I linii leczenia)												
		Kolejna linia leczenia: odpowiadający	0,671 (0,236)	-													
		Kolejna linia leczenia: odpowiadający + trombocytopenia	0,563 (0,108)	-0,108													
		Kolejna linia leczenia: odpowiadający + neutropenia	0,508 (0,163)	-0,163													
		Kolejna linia leczenia: odpowiadający + poważna infekcja	0,476 (0,195)	-0,195													
		Kolejna linia leczenia: nieodpowiadający	0,394 (0,219)	-													
		Kolejna linia leczenia: nieodpowiadający + poważna infekcja	0,333 (0,061)	-0,061													
		Progresja choroby	0,214 (0,18)	-													
[98] (na podstawie [67])	<p><u>Metoda/kwestionariusz:</u> EORTC-C30 mapowany do EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu opracowanego na podstawie danych chorych na raka przełyku</p> <p><u>Respondenci:</u> pacjenci z CLL włączeni do badania [67] (242) / algorytm mapowania (199)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="831 922 1294 954">Stan</th> <th data-bbox="1294 922 1765 954">Waga użyteczności: średnia ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="831 954 1294 991">W trakcie leczenia bendamustyną lub Clb</td> <td data-bbox="1294 954 1765 991">0,70 ± 0,22</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wagi użyteczności dla pozostałych stanów na podstawie wyników Beusterien 2010 [68] adiustowanych względem w/w wartości</p>			Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD	W trakcie leczenia bendamustyną lub Clb	0,70 ± 0,22	Wyniki mapowania; brak danych dla wszystkich modelowanych stanów klinicznych								
Stan	Waga użyteczności: średnia ± SD																
W trakcie leczenia bendamustyną lub Clb	0,70 ± 0,22																
COMPLEMENT-1 [78]	<p><u>Metoda/kwestionariusz:</u> EQ-5D</p> <p><u>Respondenci:</u> chorzy włączeni do badania COMPLEMENT-1</p>	<p>Wyniki analizy regresji opracowane na podstawie danych chorych włączonych do COMPLEMENT-1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="831 1155 1294 1187">Zmienna</th> <th data-bbox="1294 1155 1765 1187">Parametr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="831 1187 1294 1219">Wyraz wolny</td> <td data-bbox="1294 1187 1765 1219">0,4735</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 1219 1294 1251">Wejściowa waga użyteczności</td> <td data-bbox="1294 1219 1765 1251">-0,5492</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 1251 1294 1283">Liczba chorób towarzyszących</td> <td data-bbox="1294 1251 1765 1283">-0,0102</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 1283 1294 1315">Grupa: Clb</td> <td data-bbox="1294 1283 1765 1315">-0,0252</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 1315 1294 1343">Grupa: A+Clb</td> <td data-bbox="1294 1315 1765 1343">0,0000</td> </tr> </tbody> </table>			Zmienna	Parametr	Wyraz wolny	0,4735	Wejściowa waga użyteczności	-0,5492	Liczba chorób towarzyszących	-0,0102	Grupa: Clb	-0,0252	Grupa: A+Clb	0,0000	Brak wiarygodnych informacji dotyczących pacjentów po progresji
Zmienna	Parametr																
Wyraz wolny	0,4735																
Wejściowa waga użyteczności	-0,5492																
Liczba chorób towarzyszących	-0,0102																
Grupa: Clb	-0,0252																
Grupa: A+Clb	0,0000																

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności				Ograniczenia
		Odpowiedź: CR			0,0231	
		Odpowiedź: Brakujące dane			0,0403	
		Odpowiedź: Brak możliwości analizy			0,1116	
		Odpowiedź: Progresja			-0,0094	
		Odpowiedź: PR			0,0263	
		Odpowiedź: Stabilna choroba			0,0000	
		Wyraz wolny			0,4735	
		W/w regresja, przy uwzględnieniu charakterystyk pacjentów włączonych do badania COMPLEMENT-1 pozwoliła określić wagi użyteczności stanów jak w tabeli poniżej.				
			Stan	Wszyscy	Grupa A-C1b	C1b
		Wejściowa waga użyteczności		0,753	0,753	0,753
		PFS: CR		0,786	0,805	0,780
		PFS: PR		0,789	0,809	0,783
		PFS: stabilna choroba		0,762	0,782	0,757
		Progresja		0,753	0,773	0,748

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki uwzględnienia pozostałych źródeł informacji oraz poczynionych założeń (scenariusze SA64 – SA86).

Na uwagę zasługuje, że w analizie ekonomicznej dla produktu Gazyvaro® przedkładanej AOTMiT [38], analogicznie jak w pozostałych modelach firmy Roche [76], [77], [79], [86], wykorzystano wagi użyteczności określone w ramach badania Kosmas i wsp. 2015 [93].

W ramach scenariuszy analizy wrażliwości SA64 i SA65 również uwzględniono wyniki tego badania – wykorzystano zestaw wag użyteczności opisany w badaniu [76] [REDACTED]

W ramach scenariusza SA68 uwzględniono wagi użyteczności zgodnie z ich prezentacją w badaniu [93].

3.7. OCENA KOSZTÓW

Poza oceną konsekwencji zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji, celem analizy jest również porównanie kosztów leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Arzerra® względem stosowania produktu Gazyvaro® (wszystkie interwencje skojarzone ze chlorambucylem; por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej technologii (w opracowaniu brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano kategorie kosztów należących do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego istotnego z

perspektywy świadczeniobiorcy. Tym samym wyniki niniejszej analizy dotyczą obydwu uwzględnionych perspektyw ekonomicznych (perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2017 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów w przypadku większości kategorii: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do chemioterapii w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania Arzerra[®], Gazyvaro[®];
- koszt realizacji proponowanego programu lekowego, na który składają się koszty diagnostyki i koszty pobytów pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu;
- koszt substancji czynnych wchodzących w skład pierwszej i kolejnych linii;
- koszt najlepszego leczenia wspomagającego wśród pacjentów niepoddawanych chemioterapii i leczeniu w programie;
- koszt opieki po zakończeniu leczenia I linii, przed progresją;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ leków oraz koszty jednostkowe świadczeń medycznych przedstawiono w arkuszu „Koszty jednostkowe” modelu decyzyjnego.

Koszt punktu za świadczenia szpitalne przyjęto na poziomie 52 PLN, zgodnie z przeszukaniem Informatora o umowach NFZ [45].

Uwzględnione w opracowaniu koszty jednostkowe świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Uwzględnione w opracowaniu koszty świadczeń.

Świadczenie	Wycena punktowa	Liczba jednostek rozliczanych świadczeniem	Koszt jednostki dla NFZ	Źródło
5.51.01.0004048 Zapalenie płuc bez pw (D48)	25	1	1 300,00 PLN	[52]
5.53.01.0001373 Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56	1	289,12 PLN	[53]
5.53.01.0001374 Przetoczenie napromienianego i filtrowanego koncentratu krwinek płytkowych	4,74	1	246,48 PLN	[53]
5.08.05.0000172 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	3	1	156,00 PLN	[50]
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	1	260,00 PLN	[51]
5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu / 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	1	468,00 PLN	[46]
5.08.05.0000170 hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12	1	624,00 PLN	[50]
5.08.08.0000087 Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10 C91.1)	27,56	6 cykli	238,85 PLN/cykl	[47]
5.08.05.0000013 (leczenie działań niepożądanych 3 stopnia) / 5.08.05.0000014 (leczenie działań niepożądanych 4. stopnia)	1	1	52,00 PLN	[51]

Koszty jednostkowe leków innych niż Arzerra® i Gazyvaro® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Koszt jednostkowy leków.

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego – oficjalne ceny (analiza podstawowa)	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego – ceny na podstawie komunikatu NFZ [42] (scenariusz SA87)
Chlorambucyl	1 mg	5,0710 PLN	4,8719 PLN
Fludarabina	1 mg	3,6992 PLN	3,6992 PLN ^a
Cyklofosfamid	1 mg	0,0627 PLN	0,0604 PLN
Rytuksymab	1 mg	18,2951 PLN	14,2077 PLN
Bendamustyna	1 mg	5,4432 PLN	5,4432 PLN ^a
Neulasta[®], 6 mg/0,6 ml	1 opak.	2 452,19 PLN	2 452,19 PLN

^a brak danych dotyczących kosztu leków generycznych, które zostały uwzględnione przy kalkulacji średniego kosztu na podstawie cen oficjalnych

3.7.2. KOSZT ARZERRA[®] I GAZYVARO[®]

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji w opracowaniu założono, że produkt leczniczy Arzerra[®] będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, produkt leczniczy Arzerra[®] dostępny jest w następujących prezentacjach:

- 1 fiołka zawierająca 1000 mg ofatumumabu (EAN 5909990842124),
- 3 fiołki zawierające 100 mg ofatumumabu (EAN 5909990764402).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kalkulacje ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Arzerra[®] oraz koszt dla płatnika publicznego z podziałem na poszczególne prezentacje leku.

[REDACTED]

[REDACTED]

Częstotliwość odbywania pobyków pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu lekowego określono na podstawie częstotliwości podawania porównywanych interwencji (por. rozdziały: 2.2. i 2.3.). Wykorzystano również założenia analizy ekonomicznej przedkładanej AOTMiT [38] [REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ realizacja programu lekowego będzie związana również z rozliczaniem świadczeń z katalogu chemioterapii (chlorambucyl), w ramach analizy uwzględniono dwa możliwe sposoby rozliczania pobyków pacjenta w szpitalu – w ramach Katalogu świadczeń i zakresów w programach lekowych (świadczenia 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003 o koszcie 468 PLN za osobodzień) [46] lub w ramach Katalogu świadczeń podstawowych w chemioterapii (świadczenie 5.08.05.0000170 o koszcie 624 PLN za osobodzień) [50].

Mając na uwadze niższą częstotliwość podawania wnioskowanej technologii, w ramach analizy podstawowej uwzględniono rozliczanie pobyków pacjenta w ramach Katalogu świadczeń i zakresów w programach lekowych. W ramach scenariusza SA91 analizy wrażliwości uwzględniono rozliczanie pobyków w ramach Katalogu świadczeń podstawowych w chemioterapii.

Zestawienie informacji na temat kosztu realizacji programu lekowego zamieszczono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

3.7.4. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla Gazyvaro® [38], wśród pacjentów po zakończonej I linii leczenia, ale przed wystąpieniem progresji, uwzględniono koszt opieki na poziomie: kosztu świadczenia 5.08.05.0000008 (okresowa ocena skuteczności chemioterapii) oraz pobytu jednodniowego w celu wykonania badań co dwa miesiące.

Ustalono tym samym, że średni koszt opieki w cyklu po zakończeniu leczenia, ale przed progresją wyniesie 406,60 PLN.

Wśród pacjentów niepoddawanych chemioterapii po wystąpieniu progresji uwzględniono koszt najlepszej opieki wspomagającej na poziomie analogicznym do raportowanego w analizie weryfikacyjnej dla Gazyvaro® [38] – uwzględniono koszt w wysokości 528,92 PLN na cykl 4-tygodniowy (czterokrotność raportowanej wartości [38]).

Mając na uwadze, iż w/w kategorii kosztu nie zostały określone na podstawie analizy danych pacjentów z Polski lub opinii ekspertów klinicznych, w ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA88 i SA89) testowano ich wpływ na wnioski.

3.7.5. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Koszt kolejnych linii leczenia został określony na podstawie kosztów jednostkowych przedstawionych w rozdziale 3.7.1. oraz dawkowania określonego w źródłach wykorzystanych do oceny prawdopodobieństwa progresji w trakcie leczenia z wykorzystaniem uwzględnionych schematów leczenia (por. rozdział 3.5.2.4.).

Uwzględniono dodatkowo koszt podawania leków (koszt osobodnia na każdą administrację dożylną leku lub 1 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią w związku z wydaniem chlorambucylu stosowanego w monoterapii) i koszt okresowej oceny skuteczności leczenia (jedno świadczenie na cykl). Szczegółowe informacje na temat obliczeń przedstawiono w części E arkusza „Dane wejściowe” modelu.

Sumaryczny koszt przedstawiono w tabeli poniżej.

Udział poszczególnych schematów przedstawiono i opisano w rozdziale 3.5.2.4.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz SA90) pominięto koszty leczenia w/w działań niepożądanych, testując ich wpływ na wnioski.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

W każdym cyklu należącym do horyzontu czasowego analizy, punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1+r)^{\max(0,t-13)}}$$

gdzie r to stopa dyskontowa w cyklu, a t to czas (w cyklach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła zakłada brak dyskontowania w pierwszym roku obserwacji.

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu lub ich grupy i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na te zmiany.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu, pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie zakresu (minimum – maksimum) lub 95% CI.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Opis / parametr	Wartość
SA 01	Niepewność strukturalna modelu - predefiniowany wariant porównania:	1B
SA 02		2A
SA 03		2B
SA 04		2C
SA 05		2D
SA 06		2E
SA 07		2F
SA 08		3A
SA 09		3B
SA 10		Horyzont czasowy analizy
SA 11	36 mies. (CLL11) [56]	
SA 12	maksymalny	
SA 13	Brak dyskontowania (stopy dyskontowe = 0%) [1]	
SA 14	Średni wiek	95% LCI
SA 15		95% UCI
SA 16	Odsetek kobiet	95% LCI
SA 17		95% UCI
SA 18	Waga i powierzchnia ciała pacjenta	95% LCI
SA 19		95% UCI
SA 20	Liczba chorób współistniejących	95% LCI
SA 21		95% UCI
SA 22	Odmienne warianty oceny przeżycia na terapii G-Clb (np. na podstawie PFS zamiast danych z [56])	
SA 23	Estymowana dolna granica średniej dawki Gazyvaro w 1. cyklu (zużycie 300 mg wśród "odpadających" zamiast 3000)	
SA 24	Wariant oceny progresji i odpowiedzi na leczenie - ocena badacza	
SA 25	ORR w grupie A-Clb	95% LCI
SA 26		95% UCI
SA 27	udział CR/CRI w ORR w grupie A-Clb	95% LCI
SA 28		95% UCI
SA 29	ORR w grupie G-Clb lub OR dla ORR	95% LCI
SA 30		95% UCI
SA 31	udział CR/CRI w ORR w grupie G-Clb	95% LCI
SA 32		95% UCI
SA 33	W miejsce zależnego od odpowiedzi PFS w grupie G-Clb model parametryczny Weibull'a przedstawiony w [79]	
SA 34	Model PFS w grupie A-Clb	Weibull'a
SA 35		Log-logistyczny
SA 36		Gamma
SA 48	Pominięcie ryzyka zgonu osób z populacji ogólnej	
SA 49	Prawdopodobieństwo inicjalizacji każdej kolejnej linii leczenia po progresji	95% LCI
SA 50		95%UCI
SA 51		Dane z grupy A-Clb badania [54]
SA 52		Dane z grupy Clb badania [54]
SA 53		100% w obydwu grupach
SA 54	Brak kolejnych linii leczenia (tylko BSC)	
SA 55	W ramach kolejnej linii leczenia tylko jeden schemat:	Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

Nr	Opis / parametr	Wartość
SA 56		Rytuksymab + bendamustyna
SA 57		Chlorambucyl
SA 58		Bendamustyna
SA 59		Rytuksymab + chlorambucyl
SA 60	Wskaźnik występowania działań niepożądanych: A-Clb	95% LCI
SA 61		95% UCI
SA 62	Wskaźnik występowania działań niepożądanych: G-Clb	95% LCI
SA 63		95% UCI
SA 64	Wagi użyteczności na podstawie [93] - zestaw wykorzystany w modelu Roche [76]	
SA 65	Walidacja: scenariusz 2C (HR dla PFS) i wagi użyteczności na podstawie [93] - zestaw wykorzystany w modelu Roche [76]	
SA 66	Wszystkie wagi użyteczności z badania	Beusterien et al., (2010) [68]
SA 67		Ferguson et al., (2008) [69] (bez wpływu działań niepożądanych, CR i PR; w trakcie leczenia jak dla alemtuzumabu)
SA 68		Kosmos et al., (2015) [93] (bez wpływu działań niepożądanych, CR i PR)
SA 69	Źródło danych na temat początkowej wagi użyteczności	COMPLEMENT-1 [54], [78]
SA 70		Beusterien et al., (2010) [68]
SA 71		Ferguson et al., (2008) [69] (stan I linii bez progresji)
SA 72		Knauf et al., (2009) [67]
SA 73	Źródło danych na temat wagi użyteczności stanu PFS	COMPLEMENT-1: dane z grupy A-Clb
SA 74		COMPLEMENT-1: dane z obydwu grup
SA 75		COMPLEMENT-1: dane z grupy Clb
SA 76		Beusterien et al., (2010) [68]
SA 77	Źródło danych na temat wagi użyteczności stanu Progresja	COMPLEMENT-1: dane z grupy A-Clb
SA 78		COMPLEMENT-1: dane z obydwu grup
SA 79		COMPLEMENT-1: dane z grupy Clb
SA 80		Beusterien et al., (2010) [68]
SA 81		Ferguson et al., (2008) [69]
SA 82	Moment pojawienia się zmiany wagi użyteczności stanu PFS	od razu
SA 83		po 12 cyklach
SA 84	Zmiana wagi użyteczności wynikająca z działań niepożądanych	95% LCI
SA 85		95% UCI
SA 86	Okres manifestacji wpływu działań niepożądanych na jakość życia - 1 cykl	
SA 87	Koszt jednostkowy leków refundowanych z komunikatu NFZ	
SA 88	Pominięcie kosztu BSC	
SA 89	Pominięcie kosztu opieki po zakończeniu leczenia, przed progresją	
SA 90	Pominięcie kosztu leczenia działań niepożądanych	
SA 91	Rozliczanie hospitalizacji w ramach Katalogu świadczeń podstawowych w chemioterapii	

Opis poszczególnych scenariuszy znajduje się w tekście zasadniczym niniejszego opracowania.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA”.

3.9.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziałach 2.2. – 3.8. zakresu zmienności.

Wszystkie założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszach: „Ustawienia”, „Dane wejściowe” i „Przeżycie”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA”.

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy podstawowej (wariant 1A) zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 2.1.-2.5. i 3.5.-3.7.):

- mając na uwadze brak badań pozwalających na bezpośrednie lub wiarygodne adiustowane pośrednie porównanie efektów klinicznych, zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji z oceną bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER) dla wnioskowanej technologii (Arzerra®) i komparatora (Gazyvaro®) (wnioski i ceny progowe na podstawie zestawienia CER-ów) – w ramach tego wariantu, skala obserwowanych różnic może być rezultatem odmiennych charakterystyk pacjentów włączonych do badań lub odmiennego projektu badań, na podstawie których określono efekty porównywanych interwencji;
- uwzględniono stosowanie porównywanych interwencji w skojarzeniu z chlorambucylem i w ramach schematów dawkowania określonych na podstawie badań klinicznych o najwyższej wiarygodności – badania COMPLEMENT-1 i CLL11;
- horyzont czasowy analizy ekonomicznej – od włączenia do programu do zgonu (w analizie podstawowej – około 25 lat);
- charakterystykę populacji pacjentów określono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badania COMPLEMENT-1;

- uwzględniono model składający się ze stosowania porównywanych interwencji w I linii leczenia oraz kolejnych linii leczenia, których charakter i skuteczność oparto na danych z Wielkiej Brytanii i opublikowanych wynikach badań;
- uwzględniono raportowane w badaniach klinicznych działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego;
- uwzględniono wpływ wystąpienia odpowiedzi na leczenie, progresji choroby i wystąpienia niektórych działań niepożądanych na jakość życia na podstawie wyników badania COMPLEMENT-1 i opublikowanych danych;
- ustalono pojawienie się efektu stosowania porównywanych interwencji pod postacią wzrostu wagi użyteczności w związku z odpowiedzią na leczenie po zakończeniu 3 cykli 4-tygodniowych;
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa większości parametrów zmniejszające precyzję oszacowań;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych;
- koszt wnioskowanej technologii ustalono na podstawie proponowanych przez Wnioskodawcę cen; uwzględniono proponowane RSS;
- koszt realizacji programu lekowego, w ramach którego przeprowadzana jest I linia leczenia analizowanych pacjentów oraz koszt leczenia kolejnych linii określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzeń Prezesa NFZ, przy uwzględnieniu informacji z analizy weryfikacyjnej AOTMiT [38] oraz schematu podawania analizowanych interwencji;
- modelowanie w ramach analizy podstawowej (predefiniowany wariant 1A porównania) przeprowadzono w oparciu o naiwne zestawienie: ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) oraz wskaźnika 2-letniego przeżycia całkowitego z badań COMPLEMENT-1 i CLL11;
- uwzględniono zależne od odpowiedzi na leczenie modele parametryczne przeżycia wolnego od progresji opracowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania klinicznego COMPLEMENT-1;
- uwzględniono model wykładniczy przeżycia całkowitego sparametryzowany na podstawie wskaźników 2-letniego przeżycia całkowitego z badań klinicznych;
- prawdopodobieństwo zgonu określone na podstawie przeżycia całkowitego z badań klinicznych potraktowano jako prawdopodobieństwo zgonu z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej; zgon z innych powodów określono na podstawie zależnych od wieku i płci prawdopodobieństw zgonu osób z populacji generalnej Polski;
- niezależnie modelowano przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite (w przypadku przecięcia się krzywych zredukowano PFS do poziomu OS); na podstawie różnicy tych parametrów określono odsetek pacjentów w stanie „Progresja”; w celu nadzorowania czasu jaki upłynął od wystąpienia progresji dla w/w warunków (przemieszczenia się pacjenta wewnątrz stanu

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

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość. Przycisk w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwia powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Zresetuj model”).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Arzerra® (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10: C91.1) w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lekarska), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics (NCPE)*, Irlandia,
- *State Institute for Drug Control (SUKL)*, Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA, itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od ocenianej,
- analizy ekonomiczne nieoceniające wnioskowanej technologii,
- streszczenia konferencyjne z badania dostępnego również pod postacią pełnego tekstu,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały interwencję, populację oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) lub typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące uproszczony filtr uwzględniony w opracowaniu) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 44. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

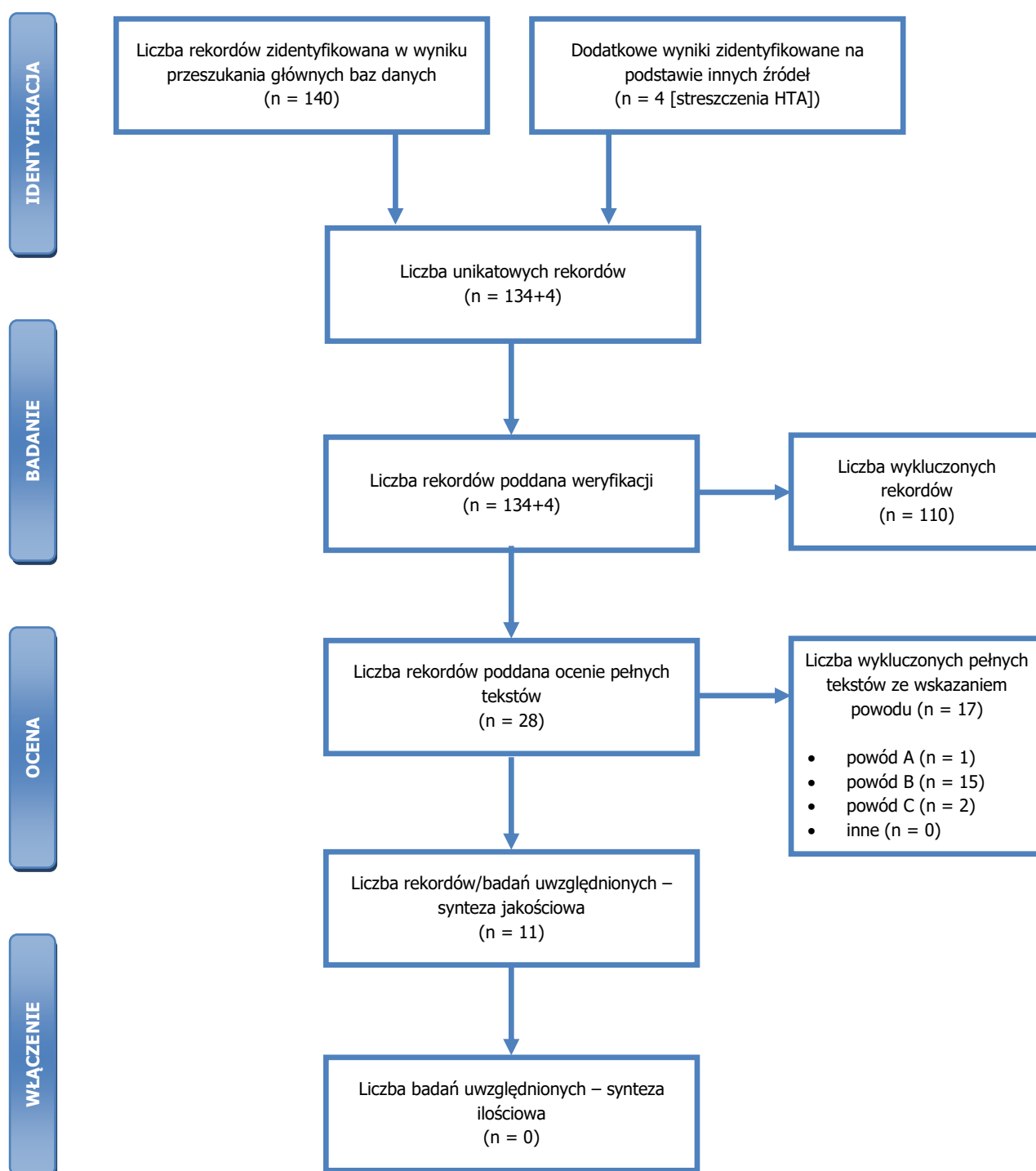
Tabela 45. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 30.01.2017).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<p>Interwencja</p> <p><i>CRD, PubMed: ofatumumabum OR ofatumumab OR arzerra OR "humax-CD20"</i></p> <p><i>EMBASE: ofatumumabum OR ofatumumab OR arzerra OR 'humax-CD20'</i></p>	16	381	2035
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p><i>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])))) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND</i></p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje uproszczony filtr NHS EED)	657362	880228

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<i>animals[mesh:noexp])</i> EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))			
#3	Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	14	11	115
Suma rekordów		14 + 11 + 115 = 140		
Liczba unikatowych rekordów:		134		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		134		
Dodatkowe źródła informacji do oceny „pełnych tekstów”:		4 (materiały ze stron zagranicznych Agencji HTA)		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia), w tym liczba abstraktów konferencyjnych poddana ocenie (próba odnalezienia plakatu, pełnego tekstu do badania):		28		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	17		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	1		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku	15		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	ocenianych punktów końcowych, streszczenia konferencyjnego do badania dostępnego pod postacią pełnego tekstu i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):			
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	2		
	• inne:	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		11 [76]-[79], [86]-[92]		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych i bazy ISPOR (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych; *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 138 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny „pełnych tekstów” zakwalifikowano 28 badań. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 17 badań, przede wszystkim z powodu B (odrębny typ badania, streszczenie

konferencyjne włączonego badania pełnotekstowego, opracowanie wtórne niewnoszące dodatkowych informacji).

Do przeglądu zakwalifikowano 11 badań, w tym 4 publikacje pełnotekstowe, 3 abstrakty konferencyjne oraz 4 streszczenia z raportów HTA.

Opis włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące porównania z Arzerra®.

Tabela 46. Opis badań ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
<p>Blommestein i wsp., 2016 [76]</p> <p>Finansowanie: Roche</p>	<p>Badania pełnotekstowe</p> <p>Model firmy Roche zaadaptowany do warunków holenderskich.</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów):</u> płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Stopy dyskontowe:</u> 4% (efekty) i 1,5% (koszty)</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa, cykl 7 dniowy, stany: PFS I linii (leczenie lub brak), progresja (brak rozgraniczenia kolejnych linii) i zgon</p> <p><u>Źródło danych klinicznych – I linia:</u> IPD badania CLL11, adiustowana medianą wieku meta-analiza sieciowa dla HR dla PFS (scenariusz A), mediana PFS badań – MR? (scenariusz B)</p> <p><u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro:</u> 2448,60 EUR (1000 mg) / 4139,43 EUR (1000 mg) → redukcja wynosząca 40,8%</p> <p><u>Źródło na temat wag użyteczności:</u> Kosmas i wsp., 2015 [93]</p>	<p>A-C1b vs. G-C1b:</p> <p>a) wyniki – scenariusz A (HR):</p> <p>i) różnica w kosztach: -5028 EUR</p> <p>ii) różnica w QALY: -0,77</p> <p>iii) ICER: 6556 EUR/QALY (~29 tys. PLN)</p> <p>b) wyniki – scenariusz B (MR):</p> <p>i) różnica w kosztach: -7041 EUR</p> <p>ii) różnica w QALY: -0,44</p> <p>iii) ICER: 16180 EUR/QALY (~73 tys. PLN)</p> <p>c) Wnioski: stosowanie A-C1b tańsze ale mniej skuteczne od G-C1b; wnioski zależą od wysokości WTA (ang. <i>willingness to accept</i>)</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia porównania związane z brakiem proporcjonalności hazardów.</p>
<p>Soini i wsp., 2016 [77]</p> <p>Finansowanie: Roche</p>	<p>Model firmy Roche zaadaptowany do warunków fińskich.</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów):</u> płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni (20 lat)</p> <p><u>Stopy dyskontowe:</u> 3% (efekty) i 3% (koszty)</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa, cykl 7 dniowy, stany: PFS I linii (leczenie lub brak), progresja (brak rozgraniczenia kolejnych linii) i zgon</p> <p><u>Źródło danych klinicznych – I linia:</u> IPD badania CLL11, adiustowana medianą wieku meta-analiza sieciowa dla HR dla PFS</p> <p><u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro:</u> 2152,60 EUR (1000 mg) / 3831,79 EUR (1000 mg) → redukcja wynosząca 43,8%</p> <p><u>Źródło na temat wag użyteczności:</u> Kosmas i wsp., 2015 [93]</p>	<p>A-C1b vs. G-C1b:</p> <p>a) wyniki:</p> <p>i) różnica w kosztach: -12777 EUR</p> <p>ii) różnica w QALY: -0,82</p> <p>iii) ICER: 15586 EUR/QALY (~70 tys. PLN)</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b tańsze ale mniej skuteczne od G-C1b; przy progu wynoszącym 30 tys. EUR stosowanie G-C1b w miejsce A-C1b jest opłacalne</p>
<p>Herring i wsp., 2016 [78]</p> <p>Finansowanie: GSK</p>	<p>Model firmy GSK zaadaptowany do warunków kanadyjskich.</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów):</u> płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Stopy dyskontowe:</u> 5% (efekty) i 5% (koszty)</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa, cykl 3-miesięczny, stany: PFS I linii (leczenie lub brak, CR, PR, SD), progresja (uwzględniono rozgraniczenie na kolejne linie) i zgon</p>	<p>A-C1b vs. C1b:</p> <p>a) wyniki:</p> <p>i) różnica w kosztach: 27866 CAD</p> <p>ii) różnica w QALY: 0,41</p> <p>iii) ICER: 68647 CAD/QALY</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b droższe ale bardziej skuteczne od C1b; przy progu wynoszącym 100 tys. CAD stosowanie A-C1b w miejsce C1b jest opłacalne z</p>

Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
	<p><u>Źródło danych klinicznych – I linia:</u> IPD badania COMPLEMENT-1</p> <p><u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro:</u> 336 CAD (100 mg) / nie uwzględniono</p> <p><u>Źródło na temat wag użyteczności:</u> dane EQ-5D z COMPLEMENT-1 i [68]</p>	<p>prawdopodobieństwem równym 59%</p>
<p>Becker i wsp., 2016 [79]</p> <p>Finansowanie: Roche</p>	<p>Model firmy Roche zaadaptowany do warunków brytyjskich.</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów):</u> płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni (20 lat)</p> <p><u>Stopy dyskontowe:</u> 3,5% (efekty) i 3,5% (koszty)</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa, cykl 7 dniowy, stany: PFS I linii (leczenie lub brak), progresja (uwzględniono rozgraniczenie na kolejne linie) i zgon</p> <p><u>Źródło danych klinicznych – I linia:</u> IPD badania CLL11, adiustowana medianą wieku meta-analiza sieciowa dla HR dla PFS</p> <p><u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro:</u> 1820 GBP (1000 mg) / 3312 GBP (1000 mg) → redukcja wynosząca 45%</p> <p><u>Źródło na temat wag użyteczności:</u> Kosmas i wsp., 2015 [93]</p>	<p>A-C1b vs. G-C1b:</p> <p>a) wyniki:</p> <p>i) różnica w kosztach: -12961 GBP</p> <p>ii) różnica w QALY: -0,84</p> <p>iii) ICER: 15430 GBP/QALY (~83 tys. PLN)</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b tańsze ale mniej skuteczne od G-C1b; przy progu wynoszącym 20-30 tys. GBP stosowanie G-C1b w miejsce A-C1b jest opłacalne</p> <p>Autorzy wskazują na brak proporcjonalności hazardów w badaniu CLL11, niemniej jednak wykorzystują wyniki meta-analizy sieciowej dla HR.</p>
Streszczenia konferencyjne		
<p>Reyes i wsp., 2014 [86]</p> <p>Finansowanie: brak danych (autor z Roche)</p>	<p>Model firmy Roche zaadaptowany do warunków amerykańskich.</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów):</u> płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Stopy dyskontowe:</u> 3,5% (efekty) i 3,5% (koszty)</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa, cykl 7 dniowy, stany: PFS I linii, progresja i zgon</p> <p><u>Źródło danych klinicznych – I linia:</u> IPD badania CLL11, meta-analiza sieciowa dla HR dla PFS</p> <p><u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro:</u> 1820 GBP (1000 mg) / 3312 GBP (1000 mg) → redukcja wynosząca 45%</p> <p><u>Źródło na temat wag użyteczności:</u> brak danych</p>	<p>A-C1b vs. G-C1b:</p> <p>a) wyniki:</p> <p>i) różnica w kosztach: nie podano</p> <p>ii) różnica w QALY: -0,79</p> <p>iii) ICER: 4500 USD/QALY (~19 tys. PLN)</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b tańsze ale mniej skuteczne od G-C1b; przy progu wynoszącym 100 tys. USD stosowanie G-C1b w miejsce A-C1b jest opłacalne</p>
<p>Pearson i wsp., 2015 [87]</p> <p>Finansowanie: GSK</p>	<p>Model firmy GSK zaadaptowany do warunków brytyjskich.</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów):</u> płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Stopy dyskontowe:</u> 3,5% (efekty) i 3,5% (koszty)</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa, cykl 3-miesięczny, stany: PFS I linii (leczenie lub brak, CR, PR, SD), progresja (uwzględniono rozgraniczenie na kolejne linie) i zgon</p> <p><u>Źródło danych klinicznych – I linia:</u> IPD badania COMPLEMENT-1</p> <p><u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro:</u> 182 GBP (100 mg) / nie uwzględniono</p> <p><u>Źródło na temat wag użyteczności:</u> dane EQ-5D z COMPLEMENT-1 i [68]</p>	<p>A-C1b vs. Clb:</p> <p>a) wyniki (dane z plakatu):</p> <p>i) różnica w kosztach: 10492 GBP</p> <p>ii) różnica w QALY: 0,41</p> <p>iii) ICER: 31827 GBP/QALY</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b droższe ale bardziej skuteczne od Clb; przy progu wynoszącym 20-30 tys. GBP stosowanie A-C1b w miejsce Clb nie jest opłacalne</p>
<p>Lachaine i Kouroukis, 2016 [88]</p> <p>Finansowanie: brak danych</p>	<p><u>Perspektywa (kategorie kosztów):</u> płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Stopy dyskontowe:</u> brak danych</p> <p><u>Modelowanie:</u> brak danych</p> <p><u>Źródło danych klinicznych – I linia:</u> najwne zestawienie median PFS</p>	<p>Bendamustyna + rytuksymab vs. A-C1b:</p> <p>a) wyniki:</p> <p>i) różnica w kosztach: nie podano</p> <p>ii) różnica w QALY: brak</p> <p>iii) ICER: 5098 CAD/LYG</p>

Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
	<p><u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro</u>: brak danych <u>Źródło na temat wag użyteczności</u>: nie dotyczy</p>	<p>b) Wnioski: stosowanie bendamustyny z rytuksymabem jest opłacalne</p>
Analizy ekonomiczne przedkładane Agencjom HTA		
<p>PBAC, 2014 [89] Finansowanie: GSK</p>	<p>Analiza ekonomiczna dla Arzerra® przedłożona australijskiej Agencji HTA (PBAC).</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów)</u>: płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne) <u>Horyzont czasowy</u>: dożywotni (15 lat) <u>Stopy dyskontowe</u>: nie podano <u>Modelowanie</u>: model Markowa, cykl 3-miesięczny, stany: PFS I linii (leczenie lub brak, CR, PR, SD), progresja (uwzględniono rozgraniczenie na kolejne linie) i zgon <u>Źródło danych klinicznych – I linia</u>: IPD badania COMPLEMENT-1 <u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro</u>: nie podano / nie uwzględniono <u>Źródło na temat wag użyteczności</u>: dane EQ-5D z COMPLEMENT-1 i [68]</p>	<p>A-C1b vs. C1b:</p> <p>a) wyniki:</p> <p>i) różnica w kosztach: nie podano ii) różnica w QALY: nie podano iii) ICER: 45,000-75,000 AUD/QALY</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b droższe ale bardziej skuteczne od C1b; przy prognozie wynoszącym 100 tys. AUD stosowanie A-C1b w miejsce C1b jest opłacalne, ale PBAC wskazała na ograniczenia modelu wynikające przede wszystkim z uwzględnienia wpływu Arzerra® na OS względem C1b</p>
<p>pCODR, 2015 [90] Finansowanie: GSK</p>	<p>Analiza ekonomiczna dla Arzerra® przedłożona kanadyjskiej Agencji HTA (CADTH).</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów)</u>: płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne) <u>Horyzont czasowy</u>: dożywotni (15 lat) <u>Stopy dyskontowe</u>: nie podano <u>Modelowanie</u>: model Markowa, cykl 3-miesięczny, stany: PFS I linii (leczenie lub brak, CR, PR, SD), progresja (uwzględniono rozgraniczenie na kolejne linie) i zgon <u>Źródło danych klinicznych – I linia</u>: IPD badania COMPLEMENT-1 <u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro</u>: 3,36 CAD (1 mg) / nie uwzględniono <u>Źródło na temat wag użyteczności</u>: dane EQ-5D z COMPLEMENT-1 i [68]</p>	<p>A-C1b vs. C1b:</p> <p>a) wyniki (analiza producenta):</p> <p>i) różnica w kosztach: między 26246 i 32500 CAD ii) różnica w QALY: między 0,20 a 0,25 iii) ICER: między 106012 i 162897 CAD/QALY</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b droższe ale bardziej skuteczne od C1b; przy prognozie wynoszącym 100 tys. CAD stosowanie A-C1b w miejsce C1b jest zazwyczaj opłacalne, ale pCODR wskazała na ograniczenia modelu wynikające przede wszystkim z uwzględnienia wpływu Arzerra® na OS względem C1b</p>
<p>SMC, 2015 [91] Finansowanie: GSK</p>	<p>Analiza ekonomiczna dla Arzerra® przedłożona szkockiej Agencji HTA (SMC).</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów)</u>: płatnik publiczny i zakład ubezpieczeń (koszty bezpośrednie medyczne) <u>Horyzont czasowy</u>: dożywotni (25 lat) <u>Stopy dyskontowe</u>: nie podano <u>Modelowanie</u>: model Markowa, cykl 3-miesięczny, stany: PFS I linii (leczenie lub brak, CR, PR, SD), progresja (uwzględniono rozgraniczenie na kolejne linie) i zgon <u>Źródło danych klinicznych – I linia</u>: IPD badania COMPLEMENT-1 <u>Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro</u>: nie podano <u>Źródło na temat wag użyteczności</u>: dane EQ-5D z COMPLEMENT-1 i [68]</p>	<p>A-C1b vs. C1b:</p> <p>a) wyniki (analiza producenta/analiza SMC):</p> <p>i) różnica w kosztach: nie podano ii) różnica w QALY: nie podano iii) ICER: 28813 / 33915 GBP/QALY</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b droższe ale bardziej skuteczne od C1b</p>
<p>NICE, 2015 [92] Finansowanie: GSK</p>	<p>Analiza ekonomiczna dla Arzerra® przedłożona brytyjskiej Agencji (NICE).</p> <p><u>Perspektywa (kategorie kosztów)</u>: płatnik publiczny (koszty bezpośrednie medyczne) <u>Horyzont czasowy</u>: dożywotni (25 lat) <u>Stopy dyskontowe</u>: 3,5% (efekty i koszty) <u>Modelowanie</u>: model Markowa, cykl 3-miesięczny, stany: PFS I linii (leczenie lub brak, CR, PR, SD),</p>	<p>A-C1b vs. C1b:</p> <p>a) wyniki (analiza producenta/analiza ERG):</p> <p>i) różnica w kosztach: nie podano ii) różnica w QALY: nie podano iii) ICER: 23414 / 26000 GBP/QALY</p> <p>b) Wnioski: stosowanie A-C1b droższe ale bardziej skuteczne od C1b</p>

Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
	progresja (uwzględniono rozgraniczenie na kolejne linie) i zgon Źródło danych klinicznych – I linia: IPD badania COMPLEMENT-1 Uwzględniony koszt Arzerra / Gazyvaro: nie podano Źródło na temat wag użyteczności: dane EQ-5D z COMPLEMENT-1 i [68]	

Akronimy: IPD, ang. *individual patient data* (indywidualne dane pacjentów); HR, ang. *hazard ratio* (względny hazard)



Wszystkie w/w badania uwzględniają różnice pomiędzy Arzerra® i Gazyvaro® określoną na podstawie względnego hazardu dla przeżycia wolnego od progresji, pomimo informacji przedstawionych w badaniu [79] świadczących, że proporcjonalność hazardów nie została zachowana w badaniu CLL11. Niemniej jednak tylko autorzy badania [76] wskazują na brak zachowania proporcjonalności hazardów jako ograniczenie wyników analizy ekonomicznej.

5.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Walidację wyników modelowania w odniesieniu do praktyki klinicznej przeprowadzono z uwzględnieniem wyników badania z Wielkiej Brytanii (analiza rejestru uwzględniającego 1030 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową) [99].

Wyniki porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

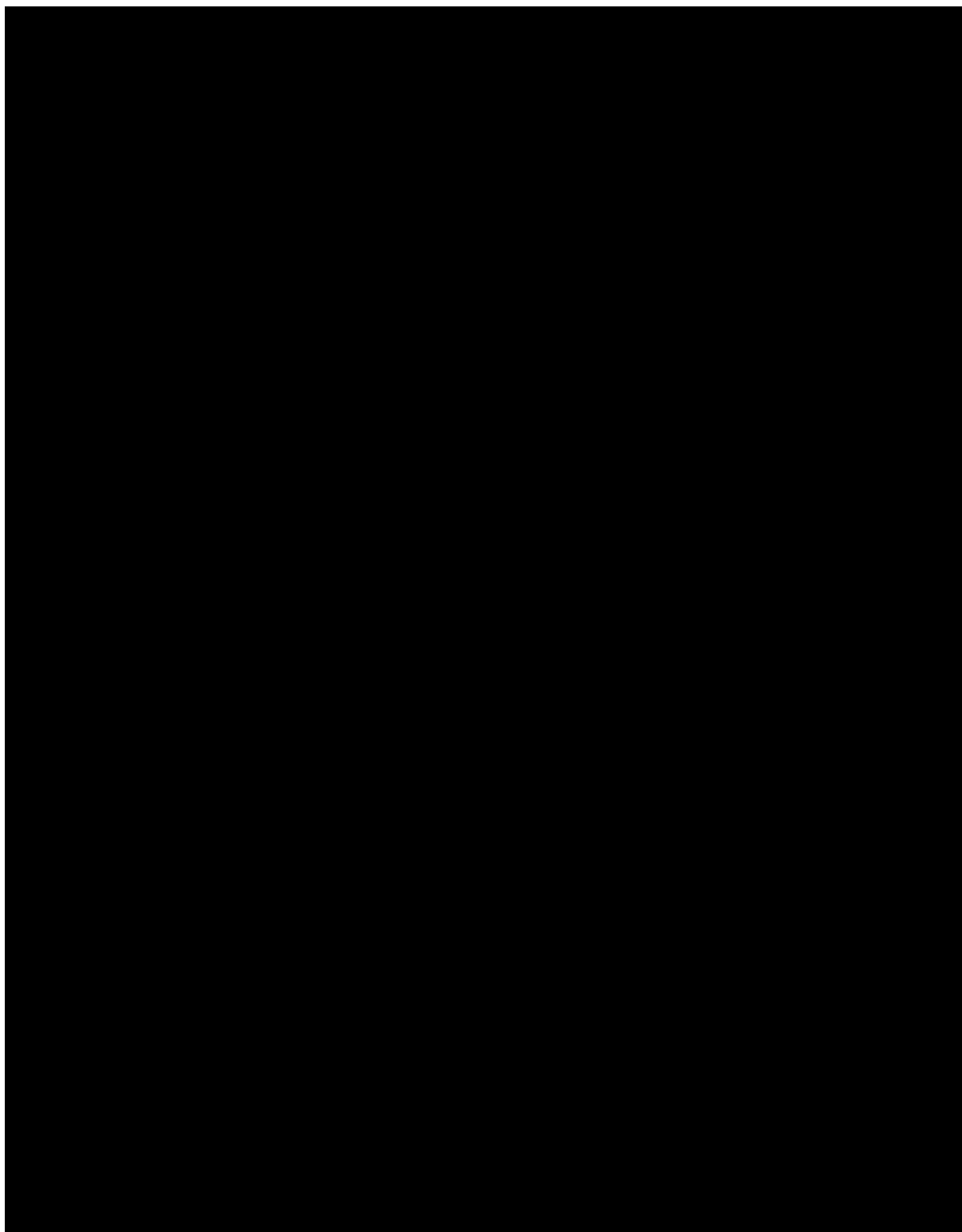
Mając na uwadze różnice w charakterze grup chorych (badanie [99] uwzględnia również chorych predysponowanych do leczenia fludarabiną) oraz różnice w wieku pacjentów (starsi pacjenci leczenie chlorambucylem) należy uznać, że wyniki modelowania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki praktyki klinicznej.

[REDACTED]

Walidację zewnętrzną przeprowadzono także w oparciu o wyniki badań klinicznych COMPLEMENT-1 i CLL11.

Szczegóły przedstawiono w arkuszu „Walidacja” modelu dołączonego do opracowania.

Zestawienie wyników modelu oraz krzywych Kaplan-Meier dla PFS i OS badania COMPLEMENT-1 przedstawiono poniżej.



6. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania.

Najważniejsze ograniczenie dotyczy braku możliwości wiarygodnego porównania skuteczności stosowania wnioskowanej technologii ze stosowaniem Gazyvaro® [41].

Brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności ofatumumabu i obinutuzumabu oraz istotne ograniczenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników badań klinicznych COMPLEMENT-1 i CLL11 wymusiło realizację niniejszej analizy z uwzględnieniem 10 wariantów różniących się założeniami oraz sposobem implementacji i charakterem parametrów skuteczności wykorzystanych w modelowaniu z uwzględnieniem ograniczonej do zestawienia kosztów i konsekwencji analizy podstawowej (por. rozdział 2.5.).

Niemniej jednak wyniki analizy wskazują, że realizacja większości wariantów porównania wiąże się z takim samym wnioskiem – stosowanie ocenianej technologii jest opłacalne w odniesieniu do komparatora. Odmienny wniosek uzyskano wyłącznie w ramach wariantu uwzględniającego względny hazard przeżycia wolnego od progresji. Wariant ten cechuje się jednak istotnymi ograniczeniami (m.in. brak proporcjonalności hazardów) i generuje wyniki znacznie odbiegające od wyników badania klinicznego dla komparatora (por. rozdział 5.3.).

Pozostałe ograniczenia wynikające z przyjętych założeń nie miały istotnego wpływu w wnioski, zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 6.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: grudzień 2016).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: grudzień 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P.2015.1070.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133).
- [38] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla Gazyvaro nr AOTMiT-OT-4351-17/2015. Czerwiec 2015. www.aotm.gov.pl.
- [39] Opis proponowanego programu lekowego. Data on file.
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2017 roku.

-
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2017 roku.
- [42] Komunikat DGL z 24-01-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do października 2016 r.
- [43] Komunikat DGL z 21.06.2016 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2016 r..
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: styczeń 2017).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2017 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (styczeń 2017).
- [46] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 września 2016 roku. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2016 roku. www.nfz.gov.pl
- [48] Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 111/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 października 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [49] Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 104/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 października 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [50] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załączniki nr 1 do zarządzenia nr 75 /2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lipca 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [51] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 68 /2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [52] Katalog grup. Załącznik do zarządzenia nr 1/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [53] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [54] Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1873-83.
- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Goede,V.; FischeR,K.; Busch,R. Et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N.Engl.J.Med*. 2014; 370(12): 1101-1110
- [57] Städler N, Shang A, Bosch F, Briggs A, Goede V, Berthier A, Renaudin C, Leblond V. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Adv Ther*. 2016 Aug 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27535291.
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Arzerra. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf.
- [59] Charakterystyka Gazyvaro. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf.
- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic
-

- evaluation. Health Technol Assess 2015;19(7).
http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Tallman MS, Belch A, Morrison VA, and Larson RA. Long-Term Survival Analysis of the North American Intergroup Study C9011 Comparing Fludarabine (F) and Chlorambucil (C) in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Abstract presented at 51st ASH Annual Meeting and Exposition. New Orleans, LA; December 5-8, 2009. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper20588.html>
- [65] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I, Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, Mendila M, Saville MW, Valente N, Wenger MK, Moiseev SI. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1756-65.
- [66] Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16.
- [67] Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:4378-84.
- [68] Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:50.
- [69] Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Priaux J. Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukemia (CLL). 11th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; November 20-24, 2008. Philadelphia, PA. Abstract No. PCN79.
- [70] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [71] Offner F, Panagiotidis P, Afanasyev B, et al. Ofatumumab therapy in patients with untreated and relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of the phase II study OMB115991. Presented at: ASH Meeting; December 5, 2014; San Francisco, CA, USA.
- [72] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00748189?sect=X43q056#otr> (grudzień 2016)
- [73] GUS. Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html>
- [74] Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
- [75] GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r.. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-vi-2015-r-,6,18.html>
- [76] Blommestein HM, de Groot S, Aarts MJ, Vemer P, de Vries R, van Abeelen AF, Posthuma EF, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in The Netherlands. *Leuk Res*. 2016 Nov;50:37-45.
- [77] Soini E, Hautala A, Poikonen E, Becker U, Kytälä M, Martikainen J. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clin Ther*. 2016 Apr;38(4):889-904.e14.

- [78] Herring W, Pearson I, Purser M, Nakhaipour HR, Haiderali A, Wolowacz S, Jayasundara K. Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukaemia in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2016 Jan;34(1):77-90.
- [79] Becker U., Briggs A.H., Moreno S.G., Ray J.A., Ngo P., Samanta K. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value in Health* 2016 19:4 (374-382).
- [80] Marsh K., Xu P., Orfanos P., Gordon J., Griebisch I. Model-Based Cost-Effectiveness Analyses for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Review of Methods to Model Disease Outcomes and Estimate Utility. *Pharmacoeconomics* 2014 32:10 (981-993)
- [81] Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug;48(8):2787-92.
- [82] Cortés J, González JA, Campbell MJ, Cobo E. A hazard ratio was estimated by a ratio of median survival times, but with considerable uncertainty. *J Clin Epidemiol*. 2014 Oct;67(10):1172-7.
- [83] FDA. Gazyva. Statistical Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125486Orig1s000StatR.pdf (dostęp: grudzień 2016).
- [84] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> (grudzień 2016).
- [85] Walzer S., Tournier C., Marino J.P., Mueller E., Duong M. Potential long-term cost savings due to significant clinical benefit of obinutuzumab (GA101) in combination with chlorambucil in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Value in Health* 2013 16:7 (A400-A401).
- [86] Reyes C., Gauskas G., Becker U., Moreno S., Veenstra D.L. Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab versus ofatumumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2014 124:21
- [87] Pearson I.V., Hawe E., Zuluaga S., Wolowacz S., Haiderali A. Cost-effectiveness of ofatumumab plus chlorambucil in first-line chronic lymphocytic leukemia in the united kingdom. *Value in Health* 2015 18:7 (A455). Poster at: https://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdffiles/PCN142.pdf
- [88] Lachaine J., Kouroukis C.T. Economic evaluation of bendamustine plus rituximab in the firstline treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Value in Health* 2016 19:3 (A248).
- [89] <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/ofatumumab-psd-11-2014.pdf>
- [90] pCODR Final Economic Guidance Report - Ofatumumab (Arzerra) for Chronic Lymphocytic Leukemia pERC Meeting: November 20, 2014 pERC Reconsideration Meeting: January 15, 2015 <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-arzerra-cll-fn-egr.pdf>
- [91] SMC. ofatumumab 100mg and 1,000mg concentrate for solution for infusion (Arzerra®) SMC No. (1037/15) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ofatumumab_Arzerra_FINAL_April_2015_for_website.pdf
- [92] NICE. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance Published: 2 June 2015 nice.org.uk/guidance/ta344
- [93] Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PA, Becker U, Lloyd AJ. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1320-6.
- [94] Naik H, Howell D, Su S et al. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2016 Aug 27. DOI: 10.1007/s40271-016-0190-z [Epub ahead of print]
- [95] Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, Mattijssen EJ, Vreugdenhil G, Visser H, Peters WG, Erjavec Z, Wijermans PW, Daenen SM, van der Hem KG, van Oers MH, Uyl-de Groot CA. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*. 2015 Dec;24(12):2895-906.
- [96] Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, Weiss M, Lamanna N, Farber C, Lerner S, Sharman J, Grinblatt D, Flinn IW, Kozloff M, Swern AS, Street TK, Sullivan KA, Harding G, Khan ZM. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Support Care Cancer*. 2013 Oct;21(10):2853-60.

- [97] 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 Oct;14(5):749-59.
- [98] Woods B, Hawkins N, Dunlop W, O'Toole A, Bramham-Jones S. Bendamustine versus chlorambucil for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia in England and Wales: a cost-utility analysis. *Value Health.* 2012 Jul-Aug;15(5):759-70.
- [99] Patmore R., Smith A.G., Bagguley T.C., Howell D.A., Bailey J., Burton C.H., Roman E. Chronic lymphocytic leukaemia treatment and outcome in the UK's population-based haematological malignancy research network. *Hematological Oncology* 2015 33 SUPPL. 1 (195)
- [100] M. Fornal, K. Janicki, T. Grodzicki. Ewolucja przeżycia chorych na białaczki w Krakowie - przypadków zarejestrowanych w latach 1980-1990 [Evolution of leukemia survival in Cracow city for cases registered in 1980-1990]. *PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY* 2003, 57(4): 671–682
- [101] Kwiatkowski A. Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. *Eur J Cancer Prev.* 1994 May;3(3):277-83. Tylko abstrakt (brak dostępu do pełnego tekstu).
- [102] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2017 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.....	12
Tabela 2. Przeżycie na terapii A-C1b (dane w przeliczeniu na wszystkich obserwowanych pacjentów).....	15
Tabela 3. Przeżycie na terapii G-C1b.....	16
Tabela 4. Uwzględnione charakterystyki pacjentów.....	17
Tabela 5. Informacje na temat predefiniowanych wariantów analizy ekonomicznej.....	22
Tabela 6. Parametry modeli parametrycznych PFS.....	31
Tabela 7. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego – liczba zdarzeń na osobo-cykl leczenia.....	34
Tabela 8. Odsetek kwalifikacji do kolejnych linii leczenia.....	35
Tabela 9. Charakter i skuteczność kolejnych linii leczenia.....	36
Tabela 10. Parametry modeli parametrycznych OS.....	36
Tabela 11. Dwuletnie przeżycie całkowite.....	37
Tabela 12. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski, w zależności od wieku i płci [73].....	38
Tabela 13. ORR dla porównywanych interwencji – liczba pacjentów. Dane z modelu centralnego oraz [56].....	43
Tabela 14. ORR dla porównywanych interwencji – ocena IRC. 95% przedział ufności (CI) określony na podstawie rozkładu beta.	43
Tabela 15. Podstawowe wyniki adjustowanego porównania pośredniego – skuteczność.....	43
Tabela 16. Ryzyko występowania działań niepożądanych uwzględnionych w opracowaniu.....	44
Tabela 17. Wybrane wyniki adjustowanego porównania pośredniego – bezpieczeństwo.....	45
Tabela 18. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.....	48
Tabela 19. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 30.01.2017).....	50
Tabela 20. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności.....	55
Tabela 21. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.....	59
Tabela 22. Uwzględnione w opracowaniu koszty świadczeń.....	62
Tabela 23. Koszt jednostkowy leków.....	63
Tabela 24. Kalkulacja kosztu jednostkowego wnioskowanej technologii.....	64
Tabela 25. Koszt realizacji programu lekowego.....	65
Tabela 26. Koszt kolejnych linii leczenia.....	67
Tabela 27. Koszt leczenia neutropenii.....	67
Tabela 28. Koszt leczenia trombocytopenii.....	68
Tabela 29. Koszt leczenia anemii.....	68
Tabela 30. Koszt leczenia infekcji – na poziomie kosztu leczenia zapalenia płuc.....	68
Tabela 31. Koszt leczenia reakcji związanych z wlewem leku.....	68
Tabela 32. Koszt leczenia leukopenii.....	68
Tabela 33. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	70
Tabela 34. Parametry analizy podstawowej (wariant 1A porównania).....	74
Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej.....	78
Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant z RSS) – część 1.....	80
Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant z RSS) – część 2.....	83
Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS) – część 1.....	86
Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS) – część 2.....	89
Tabela 40. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.....	94

Tabela 41. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości (wariant bez RSS).	95
Tabela 42. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości (wariant z RSS).	95
Tabela 43. Wyniki walidacji wnioskowania – schemat A-Benda.	96
Tabela 44. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	100
Tabela 45. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 30.01.2017).	101
Tabela 46. Opis badań ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	105
Tabela 47. Walidacja zewnętrzna z uwzględnieniem wyników badania [99]	109
Tabela 48. Wyniki walidacji zewnętrznej przeżycia wolnego od progresji (PFS) – badania COMPLEMENT-1 i CLL11.	111

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie krzywych Kaplan-Meier przeżycia wolnego od progresji wśród chorych leczonych chlorambucylem w ramach badań COMPLEMENT-1 i CLL11.	20
Rysunek 2. Uproszczona struktura modelu Markowa.....	28
Rysunek 3. Schemat stanów „Progresja”.....	29
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	54
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	104
Rysunek 6. Porównanie wyników modelu z krzywymi Kaplan-Meier dla PFS (górny panel) i OS (dolny panel) badania COMPLEMENT-1.	110