

ANALIZA EKONOMICZNA

WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ

Wersja 1.2



Analiza stanowi adaptację dostarczonych przez Zamawiającego analiz ekonomicznych [REDACTED]

Dostosowanie modelu do warunków polskich zostało opracowane przez:

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26.05.2017

Projekt uzupełniono: 09.11.2017

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu stanu na czerwiec 2017 roku. We wstępie dokumentu przedstawiono oszacowania uwzględniające finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu (w ramach programu lekowego). Dokument uzupełniono o wyniki analizy w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] analiza danych
[REDACTED] metodyka analizy

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
Warszawa 02-676

Zamawiającego reprezentowali:



SPIS TREŚCI

AKTUALIZACJA ANALIZY EKONOMICZNEJ	9
Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	10
Wyniki analizy podstawowej	10
STRESZCZENIE	14
1. WPROWADZENIE.....	17
1.1. Cel	17
1.2. Problem zdrowotny	18
1.3. Interwencja oceniana - wenetoklaks	19
1.4. Komparatory	20
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	20
2. METODYKA	21
2.1. Technika analityczna	21
2.2. Struktura modelu	22
2.3. Populacja docelowa	23
2.4. Porównywane interwencje	24
2.5. Perspektywa analizy	24
2.6. Horyzont czasowy analizy	24
2.7. Efekty zdrowotne	24
2.8. Koszty	25
2.9. ██████████	26
2.10. Dyskontowanie	26
2.11. Korekta połowy cyklu	26
2.12. Próg opłacalności	27
2.13. Analiza wrażliwości	27
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka populacji	29
3.2. Efektywność interwencji	30
3.2.1. Efektywność wenetoklaksu	30
3.2.2. Efektywność komparatorów	35
3.3. Zdarzenia niepożądane	37
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	38
3.4.1. Wprowadzenie	38

3.4.2.	Wartość użyteczności w stanie przed progresją oraz po progresji choroby	41
3.4.3.	Spadek użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych	43
3.4.4.	Dostosowanie użyteczności do wieku	45
3.5.	Koszty	46
3.5.1.	Wstęp	46
3.5.2.	Koszty leków	46
3.5.3.	Koszty podania leku	48
3.5.4.	Koszty kwalifikacji do leczenia	49
3.5.5.	Koszty monitorowania terapii	50
3.5.6.	Koszty progresji i opieki terminalnej	54
3.5.7.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	55
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	62
4.1.	Założenia	62
4.2.	Zasada działania	63
4.3.	Opcje modelu	65
■	67
■	67
■	67
■	67
■	69
■	71
■	71
■	74
7.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	79
7.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	79
■	81
■	81
■	82
8.	WALIDACJA	84
8.1.	Walidacja wewnętrzna	84
8.2.	Walidacja konwergencji	84
8.3.	Walidacja zewnętrzna	85
9.	PODSUMOWANIE	86
10.	WNIOSKI	87

11. OGRANICZENIA	88
12. DYSKUSJA	90
13. BIBLIOGRAFIA	92
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	96
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	99
ANEKS A	102
A.1. Strategie wyszukiwania.....	102
A.1.1. Analizy ekonomiczne	102
A.1.2. Użyteczności.....	105
A.2. Parametry modelu	113
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	116
A.4. Leki uwzględnione w analizie.....	117

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
ALC	Całkowita liczba limfocytów (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-Cell Receptor Inhibitor</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Polska Grupa do spraw Leczenia Białaczek (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa

PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post Progression Survival</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
■	■
SG	Metoda loterii (<i>Standard Gamble</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>Time Trade Off</i>)
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)

AKTUALIZACJA ANALIZY EKONOMICZNEJ

Niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu stanu na czerwiec 2017 roku. **Dokument podlegał aktualizacji dnia 9 listopada 2017 roku, która objęła przeprowadzenie obliczeń zgodnie z nowymi założeniami w zakresie efektywności wenetoklaksu. Wyniki wspomnianej aktualizacji zaprezentowano w niniejszym rozdziale.** Dokument nie podlegał aktualizacji w żadnym innym obszarze.

Od 1 września 2017 r. jeden z inhibitorów BCRi – ibrutynib (Imbruvica®) jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z załącznikiem B.92 „Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. W związku z powyższym w niniejszym podrozdziale zaprezentowano wyniki przy uwzględnieniu nowych założeń w zakresie efektywności wenetoklaksu.

Założenia analizy w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53.

Poniżej opisano założenia analizy dla subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53, które różnią się względem analizy dla pełnej populacji pacjentów po niepowodzeniu BCRi wymienionymi poniżej aspektami.

- Efektywność wenetoklaksu w populacji pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu ibrutynibu określono na podstawie danych surowych z badania M14-032 dostarczonych przez Zamawiającego. Dane uwzględniają dłuższy okres obserwacji (moment ucięcia danych – 240. dzień) niż w analizie dla populacji po niepowodzeniu BCRi (moment ucięcia danych – 180. dzień).
- Celem oszacowania efektywności wenetoklaksu wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS zawężając się do wyników pacjentów z ramienia A badania M14-032 (pacjenci po niepowodzeniu ibrutynibu) oraz, u których stwierdzono występowanie delekcji 17p i/lub mutacji TP53. Jeden pacjent, w przypadku którego brakowało informacji na temat statusu delekcji 17p oraz mutacji TP53, został wykluczony z analizy danych.
- Wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera oraz ekstrapolowano zgodnie z metodyką analizy dla pełnej populacji po niepowodzeniu BCRi. Dla krzywej PFS wybrano rozkład najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium AIC – rozkład Gompertza. Dla krzywej OS wykorzystano rozkład Gompertza, jako rozkład przedstawiający najbardziej konserwatywny wariant rokowań pacjentów (i zarazem trzecie najbardziej preferowane dopasowanie pod względem kryterium AIC), mając na uwadze, że pozostałe rozkłady przedstawiały zbyt optymistyczne ekstrapolacje. Jest to zbieżne z poprzednio zastosowanym podejściem. Efektywność komparatora (z uwagi na brak wystarczającej liczby danych pozwalających przeprowadzić analizę w podgrupach) pozostała bez zmian.

- W analizie przyjęto średni wiek początkowy pacjenta oraz odsetek mężczyzn odpowiedni dla pacjentów z badania M14-032 z zawężeniem do subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu oraz z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53. [REDACTED]

Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

STRESZCZENIE

Streszczenie oraz pozostała część dokumentu (poniżej) dotyczy stanu aktualnego na czerwiec 2017 roku. W ocenie analizy ekonomicznej należy uwzględnić zmiany przedstawione w rozdziale powyżej (Aktualizacja analizy ekonomicznej).

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks, VEN) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy w postaci kosztów oraz efektów zdrowotnych dla porównywanych schematów zostały oszacowane z zastosowaniem dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny modelu oryginalnego dostosowanego do warunków polskich. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywnym horyzoncie czasowym kohorty 1000 pacjentów. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji z zastosowaniem podejścia *partitioned survival*. W modelu wyróżniono następujące stany: brak progresji, progresja choroby oraz zgon. W pierwszym cyklu modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową:

- z obecnością delekcji w obszarze 17p i/lub mutacji TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się;
- bez delekcji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Komparatorem uwzględnionym w analizie jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) rozumiane jako brak leczenia cytotoksycznego.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu [1]. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o zagregowane dane surowe pacjentów z badania M14-032 dla stanu przeżycia wolnego od progresji oraz danych literaturowych odnalezionych na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla stanu przeżycia po progresji choroby. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty monitorowania i progresji choroby, koszty opieki po progresji, koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY oraz lat życia – LY) osobno dla interwencji i komparatorów. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje, w analizie wyznaczono również współczynniki kosztów-użyteczności (CUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości,

w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich.

■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

¹ Zgodnie z wynikami przeprowadzonej w dniu 9 listopada 2017 roku aktualizacji analizy (uwzględnienie finansowania przez płatnika publicznieo ibrutynibu w ramach programu lekowego B.92.), liczebność populacji docelowej nie przekracza 100 osób.

[Redacted content]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu Venclyxto® (wenetoklaks, VEN) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.

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

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL):

- z obecnością delecji w obszarze 17p i/lub mutacji TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B (BCRi) nie powiodło się;
- bez delecji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Interwencja

Produkt leczniczy Venclyxto® (wenetoklaks) tabletki powlekane w dawkach 10 mg, 50 mg, 100 mg podawany w ramach programu lekowego.

Komparatory

- BSC rozumiany jako brak leczenia cytotoksycznego.

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego, należąca do grupy białacek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphomas*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [2].

Przewlekła białaczka limfocytowa to najczęstsza postać białaczki u osób dorosłych, stanowiąca ok. 25% wszystkich białacek (wg niektórych źródeł odsetek ten może wynosić nawet 34%) oraz ok. 70% białacek limfocytowych [3–5]. Według danych raportowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 na 100 tys. na rok, zaś na stronie internetowej Centralnego Rejestru Niepokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej oszacowano, iż na PBL zapada ok. 1300 osób rocznie [6, 7]. Szacuje się, iż białaczka limfatyczna stanowi 1,3% zgonów nowotworowych. Według danych KRN liczba zgonów z powodu białaczki limfocytowej wynosiła 1180 w 2014 roku, z czego 684 wystąpiły u mężczyzn, a 496 u kobiet. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły 2,2 na 100 tys. u mężczyzn i 1,0 na 100 tys. u kobiet [8].

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wynika, że liczba osób z PBL widniejącą jako rozpoznanie główne lub współistniejące w ciągu 6 lat wzrosła niespełna dwukrotnie, z około 8,5 tys. w 2010 roku do 15,7 tys. w 2015 roku. Jednocześnie każdego roku (w latach 2012–2015) około 3 300 osób otrzymywało co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego [9].

Do rozpoznania PBL niezbędne jest wykonanie morfologii i rozmazu krwi obwodowej oraz immunofenotypizacji limfocytów B. Wykonywanie dodatkowych badań, takich jak biopsja szpiku, węzłów chłonnych, badań cytochemicznych lub cytogenetycznych oraz badań obrazowych nie jest konieczne do rozpoznania PBL, niemniej procedury te są użyteczne przy ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz doborze odpowiedniej terapii [9–12].

Obecnie w przebiegu PBL wyróżnia się kilka różnych nieprawidłowości genetycznych. Obecność nieprawidłowości cytogenetycznych stwierdza się u ok 80% chorych na PBL i zwykle dotyczą one utraty materiału genetycznego lub jego duplikacji, zdecydowanie rzadziej translokacji. Najważniejszymi markerami mającymi znaczenie kliniczne przy wyborze optymalnego sposobu leczenia są delecja 17p (del17p) i/lub mutacja TP53 (mTP53) [10–12].

Dane odnośnie do częstości występowania del17p i/lub mTP53 w populacji z przewlekłą białaczką limfocytową są ograniczone, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż tego typu informacje nie są gromadzone w rejestrach dedykowanych tej jednostce chorobowej. Szacuje się, iż del17p występuje u 3,4%–8,5% nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBL i u 17,9%–37% osób z nawrotowym lub opornym na leczenie typem choroby [13].

Pacjenci z obecnością del17p i/lub mTP53 uznawani są za grupę o najgorszym rokowaniu ze względu na niską odpowiedź na standardowe schematy terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu PBL. Podobnie złym rokowaniem cechują się pacjenci, u których doszło do niepowodzenia wielu linii leczenia (np. chemioimmunoterapii), jak również pacjenci, u których leczenie za pomocą BCRi (inhibitory receptora limfocytów B) okazało się nieskuteczne. Nadzieje na skuteczniejsze leczenie pacjentów z PBL związane są z wprowadzaniem na rynek nowej cząsteczki, jaką jest wenetoklaks, która w monoterapii stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCRi, stanowi także opcję terapeutyczną dla pacjentów bez del17p lub mTP53, u których doszło do nieskuteczności zarówno chemioimmunoterapii, jak i terapii BCRi [14].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [redacted]

1.3. Interwencja oceniana - wenetoklaks

Wskazania do stosowania: Produkt Venclyxto® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w obecności delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego zależnego od receptora komórki B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się. Wenetoklaks wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, u których nie zidentyfikowano del17p ani mTP53 pod warunkiem, że wcześniejsze próby leczenia chemioterapią oraz inhibitorami BCRi nie przyniosły rezultatu [15].

Dawkowanie: wenetoklaks stosuje się doustnie w dawce początkowej wynoszącej 20 mg przez pierwsze 7 dni stosowania. Przez okres 5 tygodni dawka zostaje stopniowo zwiększana, aż do osiągnięcia dawki dobowej wynoszącej 400 mg substancji czynnej. Stopniowe zwiększanie czynnej dawki ma na celu zmniejszanie masy nowotworu przy zminimalizowanym ryzyku wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*). Leczenie dawką dobową 400 mg należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub do czasu utraty tolerancji na lek przez pacjenta. W przypadku wystąpienia u pacjenta zmian świadczących o wystąpieniu TLS i braku ich ustąpienia w ciągu 48 godzin lub wystąpienia innych działań toksycznych, podawaną dawkę preparatu należy zmniejszyć [15].

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Venclyxto® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 5 grudnia 2016 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [15].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [16].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [14].

1.4. Komparatory

W niniejszej analizie uwzględnionym komparatorem jest BSC (ang. *best supportive care*) rozumiany jako brak leczenia cytotoksycznego. W analizie przyjęto, że w ramach BSC pacjentowi nie są naliczane koszty aktywnego leczenia. Przyjęto, że postępowanie z pacjentem ogranicza się do monitorowania jego stanu zdrowia. Analogicznie jak w przypadku wenetoklaksu, u pacjenta stosowane jest leczenie paliatywne przez 3 ostatnie miesiące życia (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5.6).

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [17] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów-efektywności oraz rekomenduje się wykonanie obu typów analiz jednocześnie.

W analizie klinicznej wykazano, że VEN cechuje się aktywnością w populacji pacjentów, u których doszło do niepowodzenia terapii BCRi bez względu na obecność zaburzeń cytogenetycznych. W porównaniu z BSC rozumianym jako brak leczenia cytotoksycznego leczenie VEN przyczyniało się do wydłużenia przeżycia całkowitego. Pozytywne wyniki terapii obserwowano także w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego [18].

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej oraz wytyczne HTA [17], niniejszą analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [19], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy

której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.4). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [19], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Wyniki analizy opracowane w oparciu o wartości współczynników CUR zostały przedstawione w aneksie.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modeli dostarczonych przez Zamawiającego.

Z analizy [REDACTED]

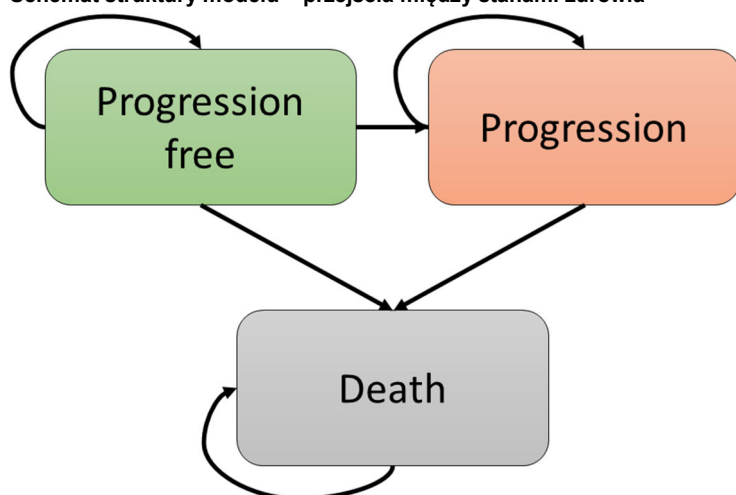
[REDACTED] zaczerpnięto model obliczeniowy (jako model bardziej dopracowany metodologicznie), natomiast z analizy [REDACTED]

[REDACTED] dane niepublikowane o skuteczności i bezpieczeństwie wenetoklaksu na podstawie badania M14-032 (wyniki obejmujące obserwacje sięgające do czerwca 2016 r.), z uwagi na brak wyszczególnionych danych dla populacji po niepowodzeniu BCRi w modelu pierwszym.

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym kohorty 1000 pacjentów. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji z zastosowaniem podejścia *partitioned survival*. W modelu wyróżniono następujące stany: brak progresji, progresja choroby oraz zgon. W pierwszym cyklu modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono schemat struktury modelu.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową:

- z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRI nie powiodło się;
- bez del17p i bez mTP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie BCRI.

2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu z BSC rozumianym jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego.

Dawkowanie wenetoklaksu ustalono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Venclyxto® [15] oraz zapisów proponowanego programu lekowego [21]. Wenetoklaks stosuje się doustnie w dawce początkowej wynoszącej 20 mg przez pierwsze 7 dni stosowania. Przez okres 5 tygodni dawka zostaje stopniowo zwiększana, aż do osiągnięcia dawki dobowej wynoszącej 400 mg substancji czynnej. Leczenie dawką dobową 400 mg kontynuowane jest do momentu stwierdzenia progresji.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Należy zaznaczyć, że rozważane parametry kosztowe nie różnią się w zależności od przyjętej perspektywy, w związku z czym w raporcie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, adekwatnym dla przewlekłej białaczki limfocytowej ze względu na jej nieuleczalny i przewlekły charakter. W związku z koniecznością ekstrapolacji wyników poza czas obserwacji w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej, w celu minimalizacji niepewności związanej z ekstrapolacją wyników w znacznym horyzoncie czasowym przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, 5-letniego horyzontu czasowego. Należy podkreślić, że przyjęcie krótszego niż dożywotni horyzontu czasowego analizy może doprowadzić do zniekształcenia uzyskiwanych wyników poprzez nieuwzględnienie wszystkich kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych ze stosowanymi interwencjami. Nie przeprowadzono obliczeń przy uwzględnieniu czasu trwania badań klinicznych dla wenetoklaksu ze względu na fakt, iż w badaniach nie została osiągnięta mediana przeżycia. Przyjęcie tak krótkiego horyzontu czasowego powodowałoby znaczące zniekształcenie wyników zdrowotnych i kosztowych.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono skuteczność interwencji (rozd.3.2) w zakresie czasu wolnego od progresji oraz śmiertelności (dane bazują na krzywych przeżycia całkowitego i krzywych przeżycia wolnego od progresji), a także bezpieczeństwo związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (rozd. 3.3). Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisane są wartości użyteczności (rozd. 3.4).

Efektywność wenetoklaksu określono w oparciu o dane surowe pacjentów z badań uwzględnionych w analizie klinicznej [20]. Nie ingerowano w dane dotyczące efektywności wenetoklaksu uwzględnione w modelu oryginalnym [20].

Efektywność komparatora określono w oparciu o dane dotyczące pacjentów z niepowodzeniem terapii ibrutinibem uzyskane od Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG) [22].

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników badań dla wenetoklaksu dotyczących jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D, przeliczonych na wartości użyteczności za pomocą polskich norm użyteczności Golicki 2014 [23] oraz wyników przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy przeglądu systematycznego baz informacji medycznych dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Opis przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2).

Tabela 4.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność wenetoklaksu	Badanie M14-032 (dane z modelu oryginalnego [20])
Efektywność komparatorów	Dane PALG [22]
Bezpieczeństwo	Badanie M14-032 (dane z modelu oryginalnego [20])r
Dawkowanie	Charakterystyka produktu leczniczego, proponowany PL dla wenetoklaksu [21]
Użyteczności przed progresją	Dane surowe pacjentów badań dla wenetoklaksu dostosowane do polskich norm użyteczności (Golicki 2014 [23])
Użyteczności po progresji	Dane na podstawie publikacji Beusterien 2011 [24] odnalezionej w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym
Obniżenie użyteczności ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych	Dane na podstawie publikacji Beusterien 2011 [24] oraz Tolley [25] odnalezionej w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym oraz danych w modelu oryginalnym [20]
Dostosowanie użyteczności ze względu na wiek	Normy populacyjne na podstawie Golicki 2015 [26]

2.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (rozdz. 3.5.2),
- koszty podania leków (rozdz. 3.5.2),
- koszty kwalifikacji do programu lekowego (rozdz. 3.5.4),
- koszty monitorowania terapii (rozdz. 3.5.5),
- koszty progresji choroby i opieki terminalnej (rozdz. 3.5.6),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.5.7).

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny
Koszty podania leków	Dane NFZ
Koszty kwalifikacji do leczenia	Dane NFZ
Koszty monitorowania terapii	Dane NFZ
Koszty progresji choroby i opieki terminalnej	Dane NFZ
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Dane NFZ, BIA Imbruvica [27]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [19]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w obrębie którego nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych (stopa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie krótka w rozważanym problemie zdrowotnym. Niemniej jednak w celu dokładnego szacowania wyników

analizy w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [1].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy 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).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł) [28].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach

między porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań, w przypadku gdy nie była znana uwzględniono 10% wartości średniej):

- dla charakterystyk bazowych populacji – średniego wieku początkowego przyjęto rozkład normalny jako charakteryzujący zmienne o wartościach skupionych symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetków, proporcji, prawdopodobieństw, użyteczności (w tym spadków użyteczności) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia.
- kosztów monitorowania, podania leku, kwalifikacji i opieki terminalnej.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W celu wyznaczenia charakterystyki populacji docelowej uwzględniono źródła danych, na podstawie których wyznaczono skuteczność ocenianych interwencji, tj. badanie M14-032 oraz dane PALG. Zgodnie z danymi z modelu oryginalnego [20], uwzględniającymi obserwacje z badania M14-032 sięgające do czerwca 2016 r., średni wiek pacjentów wynosi [REDACTED], natomiast odsetek mężczyzn [REDACTED]. W ramach modelu nie zamieszczono informacji dotyczącej liczebności próbki, na podstawie której obliczono powyższe charakterystyki oraz informacji dotyczącej zmienności wieku. W posterze Jones 2016 [29] zaprezentowano wyniki badania M14-032 na dzień 10.02.2016 r. Charakterystyki pacjentów przedstawiono z podziałem na pacjentów w zależności od poprzedniej terapii (po niepowodzeniu ibrutynibu lub po niepowodzeniu idelalazybu). Rozkład wieku pacjentów zaprezentowano przy pomocy mediany oraz zakresu.

Dane PALG [22] to surowe dane [REDACTED], którzy zakończyli leczenie ibrutynibem w ramach programu wczesnej dostępności, przy czym [REDACTED]. Na potrzeby niniejszej analizy wyznaczono średni wiek oraz odsetek mężczyzn na moment zakończenia leczenia ibrutynibem [REDACTED]).

Poniżej zestawiono charakterystyki populacji wraz ze wskazaniem źródła danych (Tabela 6).

Tabela 6.
Charakterystyki populacji docelowej na podstawie badania M14-032 oraz danych PALG

Parametr	Wartość parametru	SE	N	Źródło
Bazowy wiek (średnia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Badanie M14-032 [20]
Odsetek mężczyzn	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Bazowy wiek (mediana, zakres)	66 (48 – 80)	bd	43	Jones 2016 [29], ramię ibrutynibu
Odsetek mężczyzn	77% (33/43)	bd		
Bazowy wiek (mediana, zakres)	68 (56 – 85)	bd	21	Jones 2016 [29], ramię idelalazybu
Odsetek mężczyzn	71% (15/21)	bd		
Bazowy wiek	bd	bd	64	Jones 2016 [29]
Odsetek mężczyzn	75% (48/64)	bd		
Bazowy wiek (średnia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane PALG
Odsetek mężczyzn	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

SE – błąd standardowy, N – liczebność próbki, bd – brak danych.

Ze względu na niepełność oraz niespójność danych nie zagregowano charakterystyk początkowych z różnych źródeł danych. W analizie przyjęto wartości z jednego źródła. W analizie podstawowej zastosowano dane z badania M14-032, ponieważ dane PALG obejmują [REDACTED], natomiast dane z badania M14-032 z czerwca 2016 obejmują co najmniej 64 zrekrutowanych

pacjentów. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz CHAR), przyjęto charakterystyki na podstawie danych PALG.

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości wykorzystano wartość SE dla średniego wieku na podstawie danych PALG, natomiast dla odsetka mężczyzn obliczono przy założeniu rozkładu Bernoulliego jako pierwiastek drugiego stopnia z wyrażenia $p(1-p)/N$, gdzie p to prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego, przyjmując za liczebność próbek 64 z badania Jones 2016 [29]. Podejście to najprawdopodobniej zawyża wartości SE rozważanych parametrów i sprawia, że testowany jest nieco szerszy zakres wartości.

3.2. Efektywność interwencji

Skuteczność wenetoklaksu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz śmiertelności (OS) została wyznaczona na podstawie danych surowych pacjentów z badania M14-032 [30] (punkt odcięcia danych - czerwiec 2016, wyniki niepublikowane dostarczone przez Zamawiającego; opublikowane wyniki uwzględnionych badań uwzględnione zostały w analizie klinicznej [REDACTED]). Zgodnie z analizą kliniczną [REDACTED], komparatorem w populacji docelowej analizy jest BSC (ang. *best supportive care*, najlepsze leczenie wspomagające) rozumiane jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego. Skuteczność BSC wyznaczono w oparciu o wyniki programu wczesnej dostępności ibrutynibu w Polsce (dane Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek) [22].

3.2.1. Efektywność wenetoklaksu

Skuteczność wenetoklaksu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz śmiertelności (OS) w przypadku analizy w populacji docelowej ustalono, wykorzystując krzywe przeżycia wyznaczone na podstawie danych surowych pacjentów z badania M14-032 z modelu oryginalnego [20]. Poniżej zaprezentowano graficznie [REDACTED]) oraz zestawiono tabelarycznie (Tabela 7) wyniki przeprowadzonej ekstrapolacji.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 7.
Oszacowane parametry rozkładów dla krzywych PFS, OS dla wenetoklaksu w populacji docelowej analizy

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	95% LCI	95% UCI	AIC
PFS						
Wykładniczy (analiza podstawowa)	Rate	██████	██████	██████	██████	██████
	Shape	████				██████
Log-logistyczny	Scale	██████				██████
	Shape	████				██████
Weibulla (scenariusz VEN_PFS)	Scale	██████				██████
	MeanLog	████				██████
Log-normalny	SdLog	████				██████
	Shape	██████				██████
Gompertza	Rate/scale	██████				██████
	Rate/scale	██████				██████
OS						
Wykładniczy (analiza podstawowa)	Rate	██████	██████	██████	██████	██████
	Shape	████				██████
Log-logistyczny	Scale	██████				██████
	Shape	████				██████
Weibulla	Scale	██████				██████
	MeanLog	████				██████
Log-normalny (scenariusz VEN_OS)	SdLog	████				██████
	Shape	██████				██████
Gompertza	Rate/scale	██████				██████
	Rate/scale	██████				██████

Parametryzacja dla czasu liczonego w dniach. SE – błąd standardowy, LCI – dolny koniec przedziału ufności, UCI - górny koniec przedziału ufności. Wartości na podstawie modelu oryginalnego [20].

Zgodnie z kryterium AIC najbardziej dopasowanym rozkładem w przypadku krzywej PFS jest rozkład wykładniczy i został on uwzględniony w analizie podstawowej. Dla krzywej OS również przyjęto w analizie podstawowej rozkład wykładniczy. Pomimo że współczynnik AIC wskazuje na lepsze dopasowanie pozostałych rozkładów, ekstrapolację rozkładem wykładniczym uznano za najbardziej prawdopodobną klinicznie (jest to zarazem wybór najbardziej konserwatywny). W analizie wrażliwości przetestowano drugie najlepsze dopasowanie krzywej PFS (scenariusz VEN_PFS) oraz drugie najlepsze dopasowanie krzywej OS (scenariusz VEN_OS) – pominięto rozkład Gompertza z uwagi na błędne wartości parametrów ████████

W przypadku krzywych przeżycia dla wenetoklaksu w modelu zastosowana została następująca parametryzacja (Tabela 8).

Tabela 8.
Parametryzacja rozkładów krzywych PFS i OS wenetoklaksu zastosowana w modelu

Rozkład	Parametryzacja	Dodatkowe objaśnienia
Wykładniczy	$S(t)=\exp(-\lambda \cdot t)$	$\lambda=\exp(\text{rate})$
Log-logistyczny	$S(t)=1/(1+(t/\alpha)^\beta)$	$\alpha=\exp(\text{scale})$
Weibulla	$S(t)=\exp(-(t/\lambda)^k)$	$k=\exp(\text{shape}), \lambda=\exp(\text{scale})$
Log-normalny	$S(t)=1-\Phi_{\mu,\sigma}(\ln(t))$	$\Phi_{\mu,\sigma}$ - dystrybuanta rozkładu normalnego ze średnią μ oraz wariancją σ , gdzie $\mu = \text{MeanLog}$, $\sigma = \exp(\text{SdLog})$
Gompertza	$S(t)=\exp[-\lambda/\alpha(\exp(\alpha \cdot t)-1)]$	$\lambda=\exp(\text{shape}), \alpha=\text{scale}$

Nazewnictwo parametrów zgodne z tabelą powyżej (Tabela 7)

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również alternatywne źródło danych dla efektywności wenetoklaksu - badanie Mato 2017 [31] włączone do analizy klinicznej ██████████. W badaniu Mato 2017 [31] uwzględniono ogółem 683 pacjentów stosujących ibrutynib (91%) lub idelalizyb (9%). Dane zebrano retrospektywnie w oparciu o rzeczywistą skuteczność u pacjentów z PBL z 9 amerykańskich ośrodków akademickich, a także rejestru *Connect® CLL*. W publikacji przedstawiono wyniki w zakresie czasu wolnego od progresji u pacjentów stosujących wenetoklaks po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ibrutynibem lub idelalizybem (26 pacjentów przyjmowało wenetoklaks jako kolejną linię terapii po niepowodzeniu BCRi), przedstawiono również wyniki odrębnie dla pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibem. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyłącznie przeżycie wolne od progresji pacjentów z szerszej populacji - po niepowodzeniu ibrutynibem lub idelalizybem z uwagi fakt, że populacja docelowa nie jest zawężona tylko do pacjentów, u których leczenie ibrutynibem nie powiodło się. Krzywą Kaplana-Meiera zaprezentowaną w badaniu sczytano i ekstrapolowano zgodnie z metodyką zastosowaną w przypadku efektywności komparatorów (patrz rozdz. 3.2.2). Poniżej zaprezentowano graficznie (Rysunek 5) oraz zestawiono tabelarycznie (Tabela 9) wyniki przeprowadzonej ekstrapolacji.

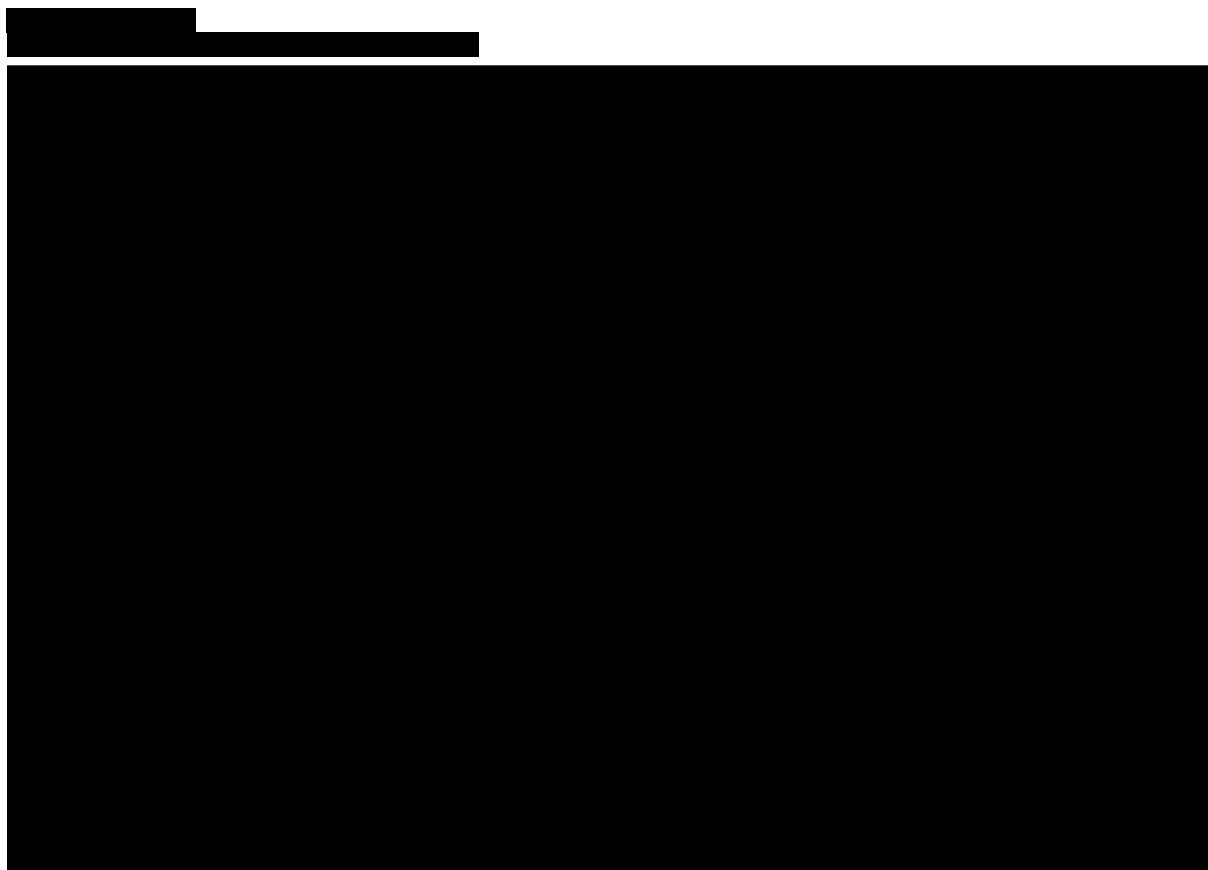


Tabela 9.
Oszacowane parametry rozkładów dla krzywych PFS dla wenetoklaksu na podstawie badania Mato 2017 [31]

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	95% LCI	95% UCI	AIC	BIC
Wykładniczy	Rate	████	████	████	████	████	████
Weibulla	Scale	████	████	████	████	████	████
	Shape	████	████	████	████		
Gompertza	Scale	████	████	████	████	████	████
	Shape	████	████	████	████		
Log-normalny (scenariusz VEN_PFS_RWD)	μ	████	████	████	████	████	████
	σ	████	████	████	████		
Log-Logistyczny	α	████	████	████	████	████	████
	β	████	████	████	████		

Parametryzacja dla czasu liczonego w miesiącach. SE – błąd standardowy, LCI – dolny koniec przedziału ufności, UCI - górny koniec przedziału ufności. Wzory funkcji parametrycznych jak dla komparatora (Tabela 11).

W scenariuszu polegającym na przyjęciu efektywności wenetoklaksu na podstawie badania Mato 2017 [31] (scenariusz VEN_PFS_RWD) wykorzystano dopasowanie z rozkładu log-normalnego jako parametryzacji o najwyższym stopniu dopasowania zgodnie z kryterium AIC (pominięto z rozważań rozkład Gompertza z uwagi na niepoprawny wynik dopasowania ██████████)

Odniesienie do wyników analizy klinicznej

W tabeli poniżej (Tabela 10) zestawiono wyniki w zakresie skuteczności wenetoklaksu w populacji docelowej, przyjęte na podstawie analizy klinicznej [redacted] (opisano dane z publikacji Jones 2016 [29, 32–34]) z wynikami oszacowanymi na podstawie danych niepublikowanych (dane pacjentów z badania M14-032 niezależnie od statusu del17p i/lub mTP53).

Tabela 10.
Porównanie wyników analizy klinicznej w zakresie PFS i OS w populacji docelowej z danymi niepublikowanymi z badania M14-032 (zastosowanymi w analizie)

Czas	Analiza kliniczna		Dane niepublikowane	
	PFS (%)	OS (%)	PFS (%)	OS (%)
Po 6 miesiącach	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Po 12 miesiącach	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wartości odsetków dla danych niepublikowanych odczytano z wykresów krzywych K-M [redacted].

Powyższe zestawienie pokazuje zbieżność wczesnych wyników badania M14-032 z danymi niepublikowanymi zastosowanymi w analizie.

3.2.2. Efektywność komparatorów

Skuteczność BSC w zakresie PFS oraz OS oszacowano na podstawie danych PALG [22] uwzględnionych w analizie klinicznej. Dane te przedstawiają charakterystyki oraz przeżycie [redacted] z Polski, którzy zakończyli leczenie ibrutynibem otrzymywane w ramach programu wczesnej dostępności. [redacted] pacjentów zakończyło leczenie ibrutynibem z powodu zgonu, w związku z czym analizę przeżycia przeprowadzono na podstawie danych [redacted] od momentu zakończenia leczenia ibrutynibem. W analizie oszacowano wyłącznie krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS). U większości pacjentów zebrane dane nie uwzględniały czasu wolnego od progresji po niepowodzeniu leczenia BCRi. Pomimo faktu, że nie u wszystkich pacjentów powodem zakończenia leczenia BCRi była progresja, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie stanu zdrowia pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibem (charakterystyki przedstawiono w analizie [redacted]) założono, że oszacowana krzywa będzie reprezentować przeżycie po progresji.

Z zastosowaniem środowiska R (pakietów *nlme* 3.1-122, *bbmle* 1.0.18, *forecast* 7.0) dokonano ekstrapolacji krzywej poprzez dopasowanie modeli parametrycznych. Poniżej przedstawiono rozważane funkcje parametryczne (Tabela 11).

Tabela 11.
Wzory funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych PFS, OS dla komparatorów

Rozkład	Wzór funkcji	Dodatkowe objaśnienia
Wykładniczy	$S(t)=\exp(-\lambda*t)$	$\lambda=Rate$
Weibulla	$S(t)=\exp(-(t/\lambda)^k)$	$k=Shape, \lambda=Scale$
Gompertza	$S(t)=\exp[-\lambda/\alpha(\exp(\alpha*t)-1)]$	$\lambda=\ln(shape), \alpha=\ln(scale)$
Log-normalny	$S(t)=1-\Phi((\ln(t) - \mu)/\sigma)$	Φ - dystrybuanta standardowego rozkładu normalnego
Log-logistyczny	$S(t)=1-1/(1+(t*\alpha)^{\beta})$	-

Poniżej zaprezentowano graficznie ([REDACTED]) oraz zestawiono tabelarycznie (Tabela 12) wyniki przeprowadzonej ekstrapolacji.

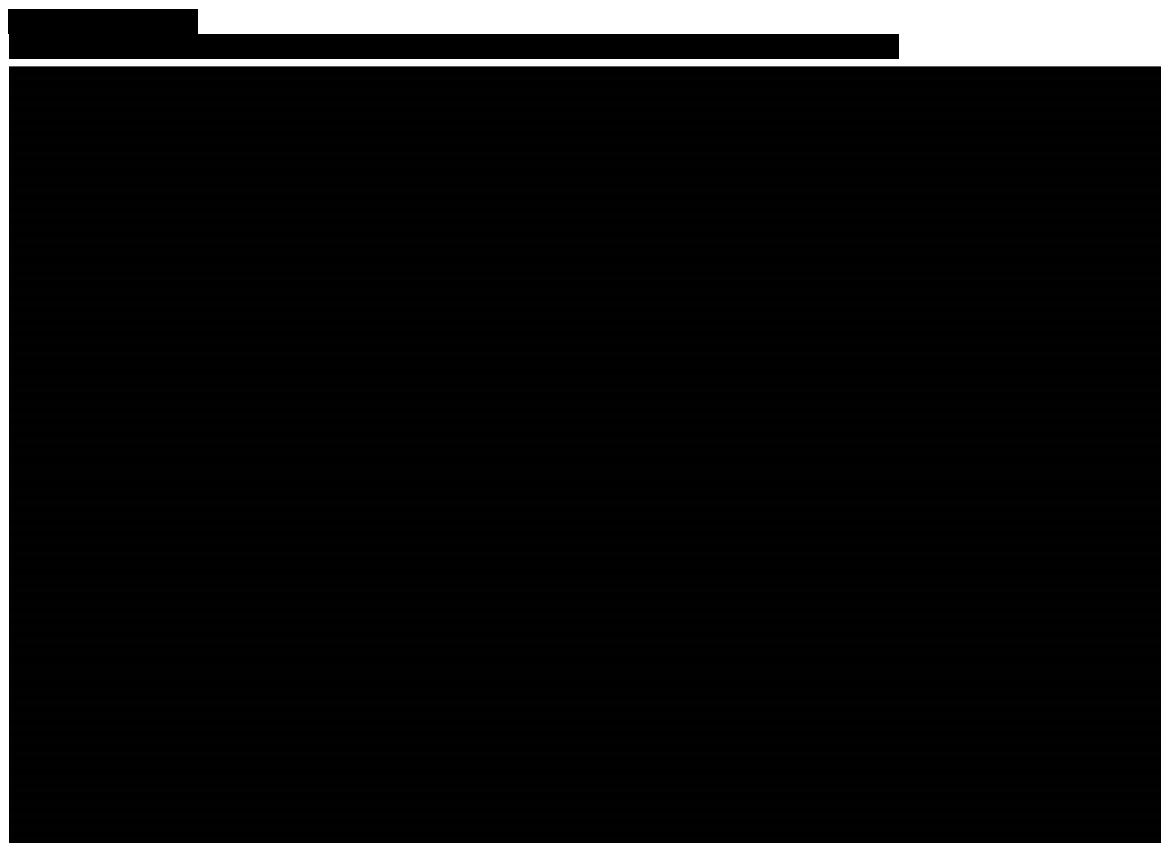


Tabela 12.
Oszacowane parametry rozkładów dla krzywych OS dla BSC

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	95% LCI	95% UCI	AIC	BIC
Wykładniczy	Rate	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla (scenariusz BSC_OS_2)	Scale	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Shape	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	Scale	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Shape	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	95% LCI	95% UCI	AIC	BIC
Log-normalny (scenariusz BSC_OS_1)	μ	████	████	████	████	████████	████████
	σ	████	████	████	████		
Log-logistyczny (analiza podstawowa)	α	████	████	████	████	████████	████████
	β	████	████	████	████		

Parametryzacja dla czasu liczonego w latach. SE – błąd standardowy, LCI – dolny koniec przedziału ufności, UCI - górny koniec przedziału ufności.

W analizie podstawowej zastosowano rozkład log-logistyczny, który zgodnie z kryterium AIC wykazuje najwyższy stopień dopasowania spośród rozważanych modeli. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia o rozkładzie krzywej OS, polegające na przetestowaniu drugiego i trzeciego najlepszego dopasowania na podstawie kryterium AIC (scenariusze BSC_OS_1, BSC_OS_2).

3.3. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej ██████████ ██████████ uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów. W przypadku wenetoklaksu przyjęto wartości na podstawie badania M14-032. W publikacji Jones [32] przedstawiono zdarzenia, które wystąpiły u przynajmniej 15% pacjentów. W celu uwzględnienia szerszego spektrum występowania zdarzeń niepożądanych (występowanie u co najmniej 5% pacjentów) wykorzystano niepublikowane wartości z modelu oryginalnego [20]. Należy zaznaczyć, że oba źródła są zgodne co do odsetków zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 15% pacjentów. W związku z brakiem aktywnego leczenia w ramieniu BSC przyjęto, że nie występują zdarzenia niepożądane.

Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu [1] założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu). Celem naliczenia spadku użyteczności w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych konieczne jest określenie czasu ich trwania. Z uwagi na brak danych o czasie trwania zdarzeń niepożądanych dla rozważanych interwencji przyjęto, za autorami oryginalnego modelu [20], dane z analizy piksantronu stosowanym w chłoniaku niezłośliwym NICE TA 306 [35]. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 3.4.3.

W badaniu M14-032 nie raportowano danych odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (rozumianej jako liczba zdarzeń niepożądanych podzielona przez liczbę pacjentów), podawano natomiast odsetki pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia. W związku z tym w analizie częstość występowania zdarzeń niepożądanych modelowano w oparciu o dane dotyczące odsetków pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane. Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę strukturę modelu, wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na wyniki jest relatywnie niski.

Tabela 13.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	
Anemia	██████
Gorączka neutropeniczna	██████
Hiperglikemia	██████
Hipofosfatemia	██████
Neutropenia	██████
Zapalenie płuc	██████
Trombocytopenia	██████

Wartości SE na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości obliczono przy założeniu rozkładu Bernoulliego jako pierwiastek drugiego stopnia z wyrażenia $p(1-p)/N$, gdzie p to prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego (parametry zestawiono w rozdziale A.2).

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

3.4.1. Wprowadzenie

W oryginalnym modelu użyteczności stanu zdrowia przed progresją określono w oparciu o surowe dane pacjentów włączonych do badania oceniającego efektywność wenetoklaksu, dotyczące wyników kwestionariusza EQ-5D przeliczonych do wartości użyteczności przy zastosowaniu norm brytyjskich (Devlin 2016 [36]). Użyteczność stanu zdrowia po progresji oraz spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych określona została w oparciu o dane opublikowane.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do etapu analizy pełnych tekstów doniesień naukowych włączono 5 publikacji, które zawierały wartości użyteczności adekwatne do rozważanych stanów modelu (przeżycie wolne od progresji PBL, przeżycie po progresji PBL) oraz wartości obniżenia użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych.

Cel badania Beusterien 2010 [24] stanowiło wyznaczenie wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z leczeniem przewlekłej białaczki limfocytowej: 4 związane z odpowiedzią na leczenie w ramach pierwszej linii leczenia (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, brak odpowiedzi – stabilna choroba oraz progresja), 6 związanych z toksycznością leczenia oraz 2 stany związane z linią leczenia (druga oraz trzecia linia leczenia). Badanie przeprowadzono na 89 przedstawicielach populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Użyteczność została wyznaczona metodą loterii (ang. *standard gamble*). Badanie zdecydowano wykorzystać w ramach analizy podstawowej oraz testowanych scenariuszy

(szczegółowe omówienie w rozdziale 3.4.2). Poniżej przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tabela 14.
Wartości użyteczności wykorzystane w analizie z badania Beusterien 2010 [24]

Stan	Średnia	SD	SE	Spadek użyteczności (różnica średnich)	SE (dla spadku użyteczności)
Brak zmiany	0,78	0,14	0,015	-	-
Brak zmiany + anemia (zdarzenie 3. - 4. stopnia)	0,69	0,18	0,019	-0,09	0,024
Brak zmiany + zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (zdarzenie 3. - 4. stopnia)	0,58	0,19	0,020	-0,20	0,025
Druga linia leczenia	0,71	0,17	0,018	-	-
Stan po progresji	0,68	0,20	0,021	-	-

SD – odchylenie standardowe, N=89, SE – błąd standardowy – dla stanów oszacowane jako $\frac{SD}{\sqrt{N}}$, natomiast dla różnicy średnich oszacowane jako $\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2}$.

W ramach analizy ekonomicznej Hancock 2002 [37], przeprowadzonej dla monoterapii fludarabiną w pierwszej linii leczenia PBL, wyznaczono wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS na podstawie wyników badania Holzner 2001 [38]. Cel badania Holzner 2001 [38] stanowiło porównanie kwestionariuszy jakości życia EORTC QLQ-C30 oraz FACT-G. Jakość życia została przeliczona na wartość użyteczność, brakuje jednak informacji na temat zastosowanego algorytmu. Publikacja ta nie została uwzględniona w obliczeniach analizy z uwagi na wątpliwości dotyczące metodyki wyznaczenia wartości użyteczności.

Tabela 15.
Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Hancock 2002

Metoda pomiaru	PFS	PPS	Różnica (PFS-PPS)
Mapowanie	0,800	0,600	0,200

Celem badania Kosmas 2015 [39] było wyznaczenie wartości użyteczności dziewięciu stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową. Badanie przeprowadzono na 100 przedstawicielach populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Użyteczność została wyznaczona metodą handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*). Badanie zdecydowano się odrzucić ze względu na niską wiarygodność wyników (wartość użyteczności w stanie PFS podczas drugiej linii leczenia - 0,55 - jest niższa niż użyteczność progresji choroby po drugiej linii leczenia wynoszącą 0,59).

Tabela 16.
Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Kosmas 2015

Metoda pomiaru	PFS	PPS	Różnica (PFS-PPS)
TTO	0,550	0,590	-0,040

W ramach analizy ekonomicznej Muller 2016 [40], przeprowadzonej dla schematu FCR w pierwszej linii leczenia PBL, wyznaczono wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS na podstawie wyników badania Hallek 2010 [10]. Zastosowano mapowanie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do EQ-5D według brytyjskiej taryfy z użyciem algorytmu Kim 2012 [41]. Mapowanie kwestionariuszy wiąże się ze zwiększoną niepewnością oszacowań; w tym przypadku otrzymano bardzo zbliżone wartości dla stanów PFS oraz PPS (różnica między wartościami znacznie odstaje od różnic wyników pozostałych analizowanych publikacji). W związku z powyższym w obliczeniach nie uwzględniono analizy Muller 2016 [40].

Tabela 17.
Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Muller 2016

Metoda pomiaru	PFS	PPS	Różnica (PFS-PPS)
Mapowanie do EQ-5D	0,874	0,848	0,026

Cel badania Tolley 2013 [25] stanowiło wyznaczenie wartości użyteczności siedmiu stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową. Badanie przeprowadzono na 110 przedstawicielach populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Użyteczność została wyznaczona metodą TTO. Wszystkie stany zdrowia zostały zdefiniowane tak, aby odzwierciedlać 70-letniego pacjenta w późnym stadium PBL po przebytej jednej lub dwóch liniach leczenia i aby uwzględnić wpływ na co najmniej jeden z wymiarów kwestionariusza EQ-5D. Zdecydowano, aby wykorzystać badanie w ramach analizy podstawowej oraz testowanych scenariuszy (szczegółowe omówienie w rozdziale 3.4.2). Poniżej przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tabela 18.
Wartości użyteczności wykorzystane w analizie z badania Tolley 2013 [25]

Stan	Średnia	CI 95%	SE	Spadek użyteczności	SE
PFS z odpowiedzią na leczenie	0,671	(0,627; 0,715)	0,022	-	-
PFS z odpowiedzią na leczenie + trombocytopenia	0,563	(0,516; 0,610)	0,024	-0,108	0,033
PFS z odpowiedzią na leczenie + neutropenia bez infekcji	0,508	(0,464; 0,551)	0,022	-0,163	0,032
PFS z odpowiedzią na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,476	(0,432; 0,519)	0,022	-0,195	0,032
PFS bez odpowiedzi na leczenie	0,394	(0,353; 0,435)	0,021	-	-
Progresja choroby	0,214	(0,180; 0,247)	0,017	-	-

SE – błąd standardowy, N=110 – dla stanów oszacowane na podstawie przedziału ufności jako $\frac{U_{CI}-L_{CI}}{2u}$, gdzie u to kwantyl rozkładu normalnego rzędu 97,5%, natomiast dla różnicy średnich jako $\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2}$.

3.4.2. Wartość użyteczności w stanie przed progresją oraz po progresji choroby

Wartość użyteczności w stanie wolnym od progresji została wyznaczona przez autorów oryginalnego [20] modelu na podstawie danych surowych. W badaniu M14-032 dokonano pomiaru jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W ramach niniejszej analizy wyniki kwestionariusza przeliczono z zastosowaniem polskiego zestawu norm Golicki 2014 [23]. Następnie otrzymane wartości użyteczności uśredniono względem typu odpowiedzi na leczenie (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź oraz całkowita odpowiedź). Wyznaczone wartości posłużyły do wyznaczenia średniej ważonej wartości użyteczności. Powyższe oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Średnia ważona użyteczność z badania M14-032

Typ odpowiedzi na leczenie	Liczba obserwacji (%)	Średnia wartość użyteczności	Średnia ważona użyteczność
Całkowita odpowiedź	█	█	
Częściowa odpowiedź	█	█	█
Brak odpowiedzi	█	█	

W analizie do określenia użyteczności stanu PFS uwzględniono dane z badania z badania M14-032. Wybór ten podyktowany jest następującymi argumentami:

- wartości użyteczności wyznaczono na populacji najbardziej odpowiadającej populacji docelowej,
- do otrzymania wartości użyteczności zastosowano polskie normy EQ-5D-5L,
- podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [17] w zakresie wyboru najbardziej preferowanej metody pomiaru użyteczności (EQ-5D).

Z uwagi na brak danych pozwalających na przeprowadzenie podobnej analizy dla stanu PPS, zdecydowano przyjąć dla stanu PPS wartości użyteczności uzyskane w drodze przeglądu systematycznego.

W poniższej tabeli (Tabela 20) zestawiono wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS uzyskane na podstawie publikacji włączonych w wyniku przeglądu. Opis założeń i obliczeń, na podstawie których uzyskano zaprezentowane wartości znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Zestawienie wszystkich uzyskanych wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS

Źródło	Metoda pomiaru	PFS	PPS	Różnica (PFS-PPS)	Uwzględnione w analizie
M14-032					
Beusterien 2010 [24]	SG	0,710	0,680	0,030	Tak
Tolley 2013 [25]	TTO	0,526	0,214	0,349	Tak
Hancock 2002 [37]	Mapowanie	0,800	0,600	0,200	Nie
Muller 2016 [40]	Mapowanie do EQ-5D	0,874	0,848	0,026	Nie
Kosmas 2015 [39]	TTO	0,550	0,590	-0,040	Nie

Użyteczność z badania Tolley 2013 [25] dla stanu PFS wyznaczono jako średnią z użyteczności związanych z odpowiedzią na leczenie ważoną liczbą zagregowanych obserwacji ze względu na odpowiedź na leczenie. Liczbę obserwacji zaczerpnięto z badania M14-032 (Tabela 19). Dane wykorzystane w obliczeniach przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Oszacowanie wartości użyteczności stanu PFS na podstawie Tolley 2013

Stan	Użyteczność	Liczba obserwacji	Średnia użyteczność
PFS z odpowiedzią na leczenie	0,671 (0,022)		
PFS bez odpowiedzi na leczenie	0,394 (0,021)		

Użyteczność dla stanu PFS oraz PPS z badania Kosmas 2015 [39] przyjęto odpowiednio jako stan wolny od progresji podczas drugiej linii leczenia oraz jako stan po progresji po przebytych dwóch liniach leczenia zakładając, że wnioskowana interwencja będzie podawana najczęściej w drugiej i kolejnych liniach leczenia.

W analizie podstawowej dla stanu PPS przyjęto wartość użyteczności pochodzącą z badania Beusterien 2010 [24], uzyskaną metodą loterii. Należy zauważyć, że wartość użyteczności PPS na podstawie danych z publikacji Beusterien 2010 [24] minimalizuje różnicę pomiędzy użytecznościami dla stanów modelu. W poniższej tabeli (Tabela 22) zestawiono wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej.

Tabela 22.
Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej

Stan	Średnia	Błąd standardowy
PFS	■	■
PPS	■	■

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS uzyskane na podstawie publikacji Beusterien 2010 [24] i Tolley 2013 [25]. W poniższej tabeli (Tabela 23) podsumowano rozważane scenariusze. Dodatkowo z uwagi na stosunkowo wysokie wyniki w zakresie użyteczności stanu PFS przetestowano w analizie wrażliwości scenariusz polegający na przyjęciu wartości normy użyteczności w populacji ogólnej (zgodnie z EQ-5D-5L z publikacji Golicki 2015 [26]) w zakresie wiekowym 65–74 jako wartości stanu PFS. Scenariusz ten rozważono ze względu na uzyskane wyniki dotyczące użyteczności stanu PFS z badań dla wenetoklaksu – oszacowana wartość użyteczności jest wyższa niż użyteczność w populacji ogólnej Polski.

Tabela 23.
Scenariusze dotyczące użyteczności uwzględnione w analizie

Scenariusz	PFS	PPS
Beusterien 2010 [24] – scenariusz U_1	0,710	0,680
Tolley 2013 [25] – scenariusz U_2	0,526	0,214
Golicki 2015 [26] – scenariusz U_3	0,813	0,680

3.4.3. Spadek użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych

Model wykorzystany w niniejszej analizie uwzględnia obniżenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia co najmniej 3. Poniżej przedstawiono tabelę (Tabela 24) prezentującą uzyskane bezwzględne wartości pomniejszenia użyteczności (ang. *disutilities*) na podstawie przeprowadzonego przeglądu (Tabela 14, Tabela 18).

Tabela 24.
Zestawienie danych dotyczących spadku użyteczności stanu zdrowia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Spadek użyteczności	SE	Źródło użyteczności
Anemia	0,09	0,024	Beusterien 2010 [24]
Gorączka neutropeniczna	0,163	0,032	Założenie (przyjęto wartości dla neutropenii)
Hiperglikemia	0,145	0,029	Założenie (średnia arytmetyczna z pozostałych wartości)
Hipofosfatemia	0,145	0,029	Założenie (przyjęto średnią wartość na podstawie pozostałych wartości)
Neutropenia	0,163	0,032	Tolley 2013 [25]
Zapalenie płuc	0,200	0,025	Beusterien 2010 [24]
Trombocytopenia	0,108	0,033	Tolley 2013 [25]

SE – błąd standardowy

Dla zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym odnaleziono dwa źródła obniżenia użyteczności – publikację Tolley 2013 [25] oraz Beusterien 2010 [24]. Przyjęto konserwatywnie wyższą wartość spadku użyteczności na podstawie badania Beusterien 2010 [24].

W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywną wartość obniżenia użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc.

Tabela 25.
Scenariusze dotyczące obniżenia użyteczności w przypadku zapalenia płuc uwzględnione w analizie

Scenariusz	Obniżenie użyteczności	SE
Beusterien 2010 [24] – scenariusz U_1	0,200	0,025
Tolley 2013 [25] – scenariusz U_2	0,195	0,032

W celu uwzględnienia wpływu zdarzeń niepożądanych na QALY, zdarzeniom przypisano czas trwania. Uwzględniono źródło danych zaimplementowanych oryginalnie w modelu [1].

Tabela 26.
Czas trwania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Czas trwania w dniach	Czas trwania w latach	Źródło
Anemia	■	■	NICE TA306 [35]
Gorączka neutropeniczna	■	■	NICE TA306 [35]
Hiperglikemia	■	■	Średnia z pozostałych wartości
Hipofosfatemia	■	■	Średnia z pozostałych wartości
Neutropenia	■	■	NICE TA306 [35]
Zapalenie płuc	■	■	NICE TA306 [35]
Trombocytopenia	■	■	NICE TA306 [35]

Czas trwania w latach oszacowano przy założeniu 365,25 dni na rok.

3.4.4. Dostosowanie użyteczności do wieku

W modelu oryginalnym [1], kierując się zaleceniami NICE [42], uwzględniono skorygowanie użyteczności o wiek pacjenta, aby uwzględnić wpływ efektu starzenia oraz narastającej z wiekiem liczby chorób współtowarzyszących wpływających na jakość życia. Współczynnik korygujący oryginalnie uzyskano na podstawie brytyjskich norm zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Ara 2011 [43]. W niniejszej analizie zastosowano polskie normy użyteczności uzyskane z użyciem EQ-5D-5L (Golicki 2015 [26]). Współczynnik korygujący został obliczony jako stosunek użyteczności w danym przedziale wiekowym do użyteczności w bazowym przedziale wiekowym, gdzie bazowy przedział wiekowy rozumiany jest jako przedział zawierający wiek startowy (rozdz. 3.1). Model pozwala na wybór współczynnika korygującego na podstawie polskich danych, oryginalnie zaimplementowanych brytyjskich danych (Ara 2011 [43]) oraz braku korygowania użyteczności. W ramach analizy podstawowej wybrano polskie normy użyteczności w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L, co stanowi spójne podejście, biorąc pod uwagę metodę uzyskania użyteczności dla stanu wolnego od progresji (rozdział 3.4.2). Poniżej przedstawiono dane, który posłużyły do wyznaczenia współczynników korygujących oraz obliczone współczynniki (Tabela 28, Tabela 27).

Tabela 27.
Korekta użyteczności względem wieku - polskie normy użyteczności na podstawie EQ-5D-5L (wartości zastosowane w analizie podstawowej)

Przedział wiekowy	Liczba pomiarów użyteczności	Średnia użyteczność	SE	Współczynnik korygujący
65-74	■	■	■	■
75+	■	■	■	■

Wenetoklaks – uzasadnienie przyjętej ceny

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z wynikami analizy BIA [45] liczebność populacji docelowej w scenariuszu zakładającym refundację BCRi (a zatem maksymalizującą liczebność populacji docelowej, która uzależniona jest od liczby pacjentów stosujących BCRi) nie przekracza [redacted]. Zgodnie ze stanowiskiem Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii, w przypadku wniosku o finansowanie ze środków publicznych technologii lekowej dotychczas nie refundowanej, a uznanej za chorobę sierocą (której zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 tysięcy mieszkańców lub którą dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju) zaleca się nie uwzględnianie kryterium, o którym mowa w art. 12 pkt.13 ustawy refundacyjnej [46]. Kryterium to wskazuje, że decyzja dotycząca refundacji powinna być ustalana przy uwzględnieniu wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB *per capita*. Stosowanie wenetoklaksu w analizowanej populacji docelowej należy traktować jako technologię lekową stosowaną w chorobie ultrazadkiej. Dla takiej technologii lekowej istnieje społecznie uzasadniona potrzeba egalitarnego traktowania i odmiennego podejścia finansowego do zagadnień efektywności kosztowej, co z kolei jest zbieżne z przyjętą doktryną europejską. Należy również nadmienić, iż zagadnienie chorób rzadkich zostało wskazane jako obszar priorytetowy działań Unii Europejskiej w zakresie zdrowia publicznego [46].

² Zgodnie z wynikami przeprowadzonej w dniu 9 listopada 2017 roku aktualizacji analizy (uwzględnienie finansowania przez płatnika publicznieo ibrutynibu w ramach programu lekowego B.92.), liczebność populacji docelowej nie przekracza 100 osób.

3.5.3. Koszty podania leku

Zgodnie z projektem programu lekowego dla wenetoklaksu [21], podawanie preparatu Venclyxto® należy rozpocząć w warunkach szpitalnych umożliwiającą intensywną profilaktykę i monitorowanie w kierunku wystąpienia zespołu rozpadu guza. Należy jednak zaznaczyć, iż zespół rozpadu guza występuje jedynie u około 3% pacjentów [48]. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, iż pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu [49], natomiast kolejne podania leku nie generują kosztów (pacjent przyjmuje lek w warunkach domowych). W analizie wrażliwości przyjęto, że każde pierwsze podanie VEN po zwiększeniu dawki (w okresie miareczkowania dawki) rozliczane jest w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Jednostkowy koszt podania pierwszej dawki wenetoklaksu (analiza podstawowa) oraz pierwszego i kolejnych podań po zmianie dawki (analiza wrażliwości)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia (koszt osobodnia)
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł

Zestawienie kosztów podania od 1. do 6. cyklu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32). W przypadku kosztów podania wenetoklaksu przedstawiono wartość przyjętą w analizie podstawowej oraz wartość uwzględnioną w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 32.
Koszty podania poszczególnych opcji terapeutycznych od 1 do 6 cyklu leczenia

Cykl	VEN	VEN*
cykl 1	468,00 zł	1 872,00 zł
cykl 2	0,00 zł	468,00 zł

Cykl	VEN	VEN*
cykl 3	0,00 zł	0,00 zł
cykl 4	0,00 zł	0,00 zł
cykl 5	0,00 zł	0,00 zł
cykl 6	0,00 zł	0,00 zł
Suma	468,00 zł	2 340,00 zł

* analiza wrażliwości

3.5.4. Koszty kwalifikacji do leczenia

W ramach analizy oszacowano koszty kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem w ramach proponowanego PL [21], zgodnie z zapisami którego wykonuje się następujące badania:

- morfologia krwi obwodowej z rozmazem,
- badanie na obecność delecji 17p (opcjonalnie również mutacji TP53),
- ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, mocznik, AST, ALT, bilirubina całkowita),
- badania biochemiczne krwi (potas, fosfor, wapń, dehydrogenaza mleczanowa (LDH)),
- ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,
- ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej lub w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI),
- test ciążowy.

Koszt badań diagnostycznych oszacowano zgodnie z wyceną świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wymienione powyżej badania, poza badaniem na obecność delecji 17p oraz TK lub MRI, mogą zostać rozliczone w ramach Świadczenia specjalistycznego 3-go typu. W analizie podstawowej założono, iż w celu oceny masy guza u wszystkich pacjentów wykonywane będzie badanie USG jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej. Koszt badania na obecność delecji 17p (opcjonalnie mutacji TP53) przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia - Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem – analiza podstawowa

Kod	Grupa JGP	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	9,98 zł	129,69 zł
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	24	52,00 zł	1 248,00 zł
Suma				1 377,69 zł

Zgodnie z zapisami zawartymi w proponowanym PL [21] w przypadkach uzasadnionych klinicznie, w celu oceny masy guza przeprowadza się badanie tomografii komputerowej lub rezonansu

magnetycznego. W związku z tym w analizie wrażliwości rozważano scenariusz (scenariusz VEN_QUAL), w ramach którego uwzględniono średni koszt badania rezonansem magnetycznym (jako badania droższego od badania TK) – średnia wartość została oszacowana na podstawie dwóch świadczeń. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 34). Wycenę punktu za świadczenie rezonansem magnetycznym przyjęto jako średnią wartość punktu (nazwa produktu kontraktowanego: badania rezonansu magnetycznego (MR)) z umów zawartych przez płatnika publicznego na 2016 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.

Tabela 34.
Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem – analiza wrażliwości

Kod	Grupa JGP	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	9,98 zł	129,69 zł
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	24	52,00 zł	1 248,00 zł
5.03.00.0000108	MR: badanie dwóch innych okolic anatomicznych (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych) bez wzmocnienia kontrastowego	88,40	8,58 zł	820,40 zł
5.03.00.0000110	MR: badanie dwóch innych okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych)	102,76		
Suma				2 198,09 zł

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz (scenariusz PRICING), w którym przyjęto wycenę punktu za świadczenia wykonywane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na okres 01-06.2017 r. [44].

Tabela 35.
Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem – analiza wrażliwości – koszt AOS na podstawie umów na 2017 rok

Kod	Grupa JGP	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	10,24 zł	133,11 zł
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	24	52,00 zł	1 248,00 zł
Suma				1 381,11 zł

3.5.5. Koszty monitorowania terapii

Koszty monitorowania terapii wenetoklaksem oszacowano przy uwzględnieniu zapisów zawartych w proponowanym PL [21], zgodnie z którymi wykonuje się następujące badania:

- każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:
 - morfologia krwi z rozmazem,

- stężenie potasu,
 - stężenie kwasu moczowego,
 - stężenie mocznika,
 - stężenie fosforu,
 - stężenie wapnia,
 - stężenie kreatyniny,
 - ALT, AST,
 - stężenie bilirubiny całkowitej,
- po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu poniżej:
 - co miesiąc:
 - morfologia krwi z rozmazem,
 - co 3 miesiące:
 - stężenie potasu,
 - stężenie kwasu moczowego,
 - stężenie mocznika,
 - stężenie fosforu,
 - stężenie wapnia,
 - stężenie kreatyniny,
 - ALT, AST,
 - stężenie bilirubiny całkowitej,
 - oznaczenie poziomu LDH.

Koszt badań wykonywanych każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki (okres miareczkowania) oraz badań wykonywanych co 3 miesiące po okresie dostosowania dawki przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia specjalistycznego 2-go typu (kod świadczenia: 5.30.00.0000012). Koszt wykonywania comiesięcznej morfologii krwi z rozmazem przyjęto zgodnie z wyceną Świadczenia specjalistycznego 1-go typu (kod świadczenia: 5.30.00.0000011). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszt świadczeń uwzględnionych w wycenie monitorowania terapii wenetoklaksem

Kod	Grupa JGP	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,98 zł	34,92 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,98 zł	69,83 zł

Z uwagi na fakt, iż monitorowanie terapii wenetoklaksem jest zróżnicowane w okresie miareczkowania dawki oraz po tym okresie, oszacowano roczny (uwzględniając 13 cykli terapii) koszt diagnostyki w proponowanym PL [21]. Założono przy tym, iż pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w warunkach szpitalnych, stąd koszt badań diagnostycznych wykonywanych po pierwszym podaniu

w pierwszym cyklu terapii wliczony został w wycenę hospitalizacji związanej z podaniem wenetoklaksu (Tabela 37).

Tabela 37.
Wycena kosztów monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza podstawowa

Cykl	Świadczenie	Koszt
1	3* x W12	209,50 zł
2	W12	69,83 zł
3	W11	34,92 zł
4	W11	34,92 zł
5	W12	69,83 zł
6	W11	34,92 zł
7	W11	34,92 zł
8	W12	69,83 zł
9	W11	34,92 zł
10	W11	34,92 zł
11	W12	69,83 zł
12	W11	34,92 zł
13	W11	34,92 zł
Kosz roczny		768,16 zł

*koszty monitorowania po pierwszym podaniu leku zostały wliczone w koszt hospitalizacji związanej z pierwszym podaniem VEN

W11 – świadczenie specjalistyczne 1-go typu

W12 - świadczenie specjalistyczne 2-go typu

Zgodnie z zapisami proponowanego PL u niektórych pacjentów może istnieć konieczność hospitalizacji podczas kolejnego zwiększania dawki wenetoklaksu. W związku z tym, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz (scenariusz VEN_ADM), w którym uwzględniono koszt hospitalizacji pacjenta w każdym dniu zwiększania dawki – w takim przypadku założono, że koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia został zawarty w koszcie hospitalizacji. Roczny koszt monitorowania terapii przy uwzględnieniu hospitalizacji pacjenta w trakcie każdego zwiększania dawki wenetoklaksu został przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Roczny koszt monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza wrażliwości (scenariusz VEN_ADM)

Cykl	Świadczenie	Koszt
1	-	0,00 zł
2	-	0,00 zł
3	W11	34,92 zł
4	W11	34,92 zł
5	W12	69,83 zł
6	W11	34,92 zł

Cykl	Świadczenie	Koszt
7	W11	34,92 zł
8	W12	69,83 zł
9	W11	34,92 zł
10	W11	34,92 zł
11	W12	69,83 zł
12	W11	34,92 zł
13	W11	34,92 zł
Koszt roczny		488,83 zł

W analizie wrażliwości (scenariusz PRICING) uwzględniono również koszt monitorowania pacjenta oszacowany przy wykorzystaniu danych z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na okres 01–06.2017 [44].

Tabela 39.

Roczny koszt monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza wrażliwości (scenariusz PRICING) – koszt punktu na podstawie umów zawartych przez płatnika ze świadczeniodawcami na okres 01–06.2017

Cykl	Świadczenie	Koszt
1	3 x W12	215,02 zł
2	W12	71,67 zł
3	W11	35,84 zł
4	W11	35,84 zł
5	W12	71,67 zł
6	W11	35,84 zł
7	W11	35,84 zł
8	W12	71,67 zł
9	W11	35,84 zł
10	W11	35,84 zł
11	W12	71,67 zł
12	W11	35,84 zł
13	W11	35,84 zł
Koszt roczny		788,41 zł

W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusz (scenariusz VEN_MONIT), w ramach którego koszt monitorowania terapii wenetoklaksem przyjęto na podstawie wyceny świadczenia 5.08.08.0000087 – Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1) [41]. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Roczny koszt monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza wrażliwości (scenariusz VEN_MONIT)

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10 C91.1)	27,56	52,00 zł	1 433,12 zł

3.5.6. Koszty progresji i opieki terminalnej

W analizie przyjęto, iż koszty związane z okresem od wystąpienia progresji choroby do objęcia pacjenta opieką terminalną (szczegóły poniżej) rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu. Przyjęto, iż pacjent odbywa w tym czasie jedną wizytę w ciągu miesiąca (w cyklu modelu wynoszącym 28 dni). Oszacowane koszty progresji choroby zamieszczono poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszt progresji choroby w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni) – analiza podstawowa

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,98 zł	69,83 zł

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz PRICING) oszacowano koszt progresji choroby przy uwzględnieniu wyceny punktu NFZ sporządzonej na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na okres 01–06.2017 [44] (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt progresji choroby w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni) – analiza wrażliwości (scenariusz PRICING)

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,24 zł	71,68 zł

Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon. Koszty opieki terminalnej, wyznaczone przy uwzględnieniu średnio trzymiesięcznego czasu trwania opieki (przyjęty czas trwania to 3 cykle modelu), naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon. W przypadku wystąpienia zgonu przed trzecim miesiącem, koszt opieki terminalnej jest pomniejszany proporcjonalnie do okresu, jaki poprzedził zgon. Ze względów obliczeniowych w analizie rozpoczęcie naliczania kosztów opieki terminalnej nie przerywa naliczania kosztów związanych z monitorowaniem stanu pacjenta po progresji choroby. Ze względu na relatywnie niskie koszty monitorowania po progresji założenie to ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

Założono, że leczenie odbywa się w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w hospicjum domowym. Odsetek poszczególnych rodzajów świadczeń oszacowano na podstawie sumarycznej liczby zakontraktowanych świadczeń na 2016 rok [44]. Średnią wycenę osobodnia

w hospicjum domowym oraz oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto jako średnią wycenę produktu zakontraktowanego przez NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 rok, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [44]. Ostatecznie, w analizie wykorzystano średnią wycenę rozważanych świadczeń ważoną odsetkiem ich występowania. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt opieki terminalnej – analiza podstawowa

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt osobodnia	Liczba zakontraktowana	Odsetek
5.15.00.0000075	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	216,49 zł	923 730	17,53%
5.15.00.0000002	osobodzień w hospicjum domowym	42,29 zł	4 346 621	82,47%
Średni ważony koszt			74,82 zł	
Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)			2 094,96 zł	
Koszt w przeliczeniu na 3 cykle			6 284,88 zł	

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz PRICING) uwzględniono dane z umów, jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na okres 01–06.2017. Koszt opieki terminalnej uwzględniający tę wycenę zaprezentowano poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt opieki terminalnej – analiza wrażliwości (scenariusz PRICING)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt osobodnia	Liczba zakontraktowana	Odsetek
5.15.00.0000146	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	320,86 zł	3 425 546	56,91%
5.15.00.0000149	osobodzień w hospicjum domowym	51,74 zł	2 593 766	43,09%
Średni ważony koszt			204,89 zł	
Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)			5 737,02 zł	
Koszt w przeliczeniu na 3 cykle			17 211,07 zł	

3.5.7. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia następujących zdarzeń niepożądanych stopnia powyżej 3:

- anemia,
- gorączka neutropeniczna,
- neutropenia,
- trombocytopenia,
- zapalenie płuc (*pneumonia*),

- hiperglikemia,
- hipofosfatemia.

W analizie przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją. Koszty hospitalizacji zostały zaczerpnięte ze statystyk JGP za 2015 rok [50]. Ponadto na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Imbruvica [27] przyjęto, że część pacjentów wymaga przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych lub płytek krwi oraz podania dodatkowych leków.

Anemia

Koszt hospitalizacji z powodu anemii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2015 rok) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2015 roku [50]. Oszacowany w ten sposób średni koszt hospitalizacji wyniósł 2 102,20 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszt hospitalizacji z powodu anemii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 725	4 732,64 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	25 279	1 587,27 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 018	496,75 zł
Średnia ważona		2 102,20 zł

Na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Imbruvica przyjęto, że 28 % pacjentów, u których występuje anemia, wymaga przetoczenia 3 jednostek krwinek czerwonych [27]. Na koszt przetoczenia krwinek czerwonych składa się koszt samych krwinek oraz koszt przetoczenia, który został rozliczony w ramach hospitalizacji rozliczonej grupami S05, S06 i S07 (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba przetaczanych jednostek	Odsetek pacjentów	Koszt NFZ
Przetoczenie koncentratu / krwinek czerwonych	3,47	52,00 zł	3	28,00%	151,57 zł

Koszt leczenia anemii oszacowano na 2 253,77 zł (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszt leczenia anemii

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ
Hospitalizacja	2 102,20 zł
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	151,57 zł
Łącznie	2 253,77 zł

Gorączka neutropeniczna

Koszt hospitalizacji z powodu wystąpienia gorączki neutropenicznej przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za 2015 rok) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2015 roku [50]. Oszacowany w ten sposób średni koszt hospitalizacji wyniósł 2 102,20 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 725	4 732,64 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	25 279	1 587,27 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 018	496,75 zł
Średnia ważona		2 102,20 zł

Na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Imbruvica® przyjęto dodatkowo, że 85% pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, wymaga podania czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) [27]. Ze względu na fakt, iż przyjęte w obliczeniach średnie wartości hospitalizacji są rzeczywistymi kosztami poniesionymi przez NFZ, w celu zachowania spójności uwzględniono tylko realne koszty leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków (realne koszty leku wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych jednostek leku). Zestawienie informacji dotyczących uwzględnionych w analizie leków zamieszczono w aneksie (rozdz. A.4, Tabela 84). W przypadku pegfilgrastymu realny koszt jednostki leku był wyższy niż aktualny koszt jednostki na podstawie wykazu leków refundowanych. W związku z tym w celu wyznaczenia realnego kosztu jednostki pegfilgrastymu wyznaczono średnioroczny koszt jednostki tego leku z okresu przed zmianą limitu finansowania (01.2015–12.2015) i porównano go do limitu finansowania z listopada 2015 roku (przed wprowadzoną obniżką) [51]. Na tej podstawie wyznaczono, że realna cena jednostki pegfilgrastymu, jest o [REDACTED] niższa od ceny z wykazu leków refundowanych (Tabela 49). Wyznaczoną w ten sposób procentową obniżkę ceny zastosowano do aktualnej ceny wykazowej pegfilgrastymu, uzyskując szukaną wartość realną.

Tabela 49.
Procentowa obniżka ceny pegfilgrastymu na podstawie komunikatów DGL

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania (WLR listopad 2015)	Sprzedaż 01.2015-12.2015 (mg)	Koszty NFZ (07.2015-06.2016)	Średni koszt NFZ za mg (WLR)	Koszt NFZ za mg (DGL)
Neulasta	5909990007523	████████	████████	████████	████████	████████
Procentowa obniżka ceny pegfilgrastymu						████████

Zgodnie z BIA Imbruvica® przyjęto, że filgrastym stosuje się w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała w 6 podaniach, zaś pegfilgrastym i lipegfilgrastym w jednorazowym podaniu. Na podstawie kwestionariusza PBL ustalono, że średnia masa ciała pacjentów w populacji docelowej wynosi 79,73 kg (por. rozdz. 3.1). Na podstawie liczby sprzedanych opakowań wyznaczono udziały poszczególnych leków, a na tej podstawie oszacowano średni koszt terapii wynoszący 401,27 zł (Tabela 50).

Tabela 50.
Średni koszt terapii czynnikiem G-CSF

Substancja	Cena za dawkę	Liczba dawek	Masa ciała	Odsetek pacjentów stosujących G-CSF	Udział w sprzedaży	Koszt NFZ
Filgrastimum	0,80 zł	3	79,73 kg		87,0%	191,42 zł
Lipegfilgrastimum	1 963,88 zł	1	-	85,00%	1,6%	1 963,88 zł
Pegfilgrastimum	2 394,50 zł	1	-		11,5%	2 394,50 zł
Średni koszt terapii czynnikiem G-CSF						401,27 zł

Koszt leczenia gorączki neutropenicznej oszacowano na 2 503,47 zł (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt leczenia gorączki neutropenicznej

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ
Hospitalizacja	2 102,20 zł
Koszt terapii czynnikiem G-CSF	401,27 zł
Łącznie	2 503,47 zł

Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii oszacowano w analogiczny sposób jak koszt leczenia gorączki neutropenicznej, przy czym zgodnie z BIA Imbruvica przyjęto, że 53% pacjentów, u których wystąpiła neutropenia, wymaga podania czynnika G-CSF [27]. Koszt leczenia neutropenii oszacowano na 2 378,85 zł (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszt leczenia neutropenii

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ
Hospitalizacja	2 102,20 zł
Koszt terapii czynnikiem G-CSF	276,65 zł
Łącznie	2 378,85 zł

Trombocytopenia

Koszt hospitalizacji z powodu wystąpienia trombocytopenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2015 rok) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2015 roku [50]. Oszacowany w ten sposób średni koszt hospitalizacji wyniósł 2 102,20 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt hospitalizacji z powodu trombocytopenii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 725	4 732,64 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	25 279	1 587,27 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 018	496,75 zł
Średnia ważona		2 102,20 zł

Na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Imbruvica przyjęto, że 14% pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia, wymaga przetoczenia 6 jednostek płytek krwi [27]. Na koszt przetoczenia płytek krwi składa się koszt samych płytek oraz koszt podania, który został rozliczony w ramach hospitalizacji z powodu trombocytopenii (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt przetoczenia płytek krwi

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba jednostek	Odsetek pacjentów	Koszt NFZ
Przetoczenie koncentratu / krwinek czerwonych	3,47	52,00 zł	6	14,00%	76,00 zł

Koszt leczenia trombocytopenii oszacowano na 2 178,21 zł (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt leczenia trombocytopenii

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ
Hospitalizacja	2 102,20 zł
Przetoczenie płytek krwi	76,00 zł
Łącznie	2 178,21 zł

Zapalenie płuc (*pneumonia*)

Koszt leczenia zapalenia płuc przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP: D48 – Zapalenie płuc bez pw, zaczerpniętej ze Statystyk JGP za 2015 rok [50]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
D48 – Zapalenie płuc bez pw	1 721,58 zł

Hiperglikemia

Koszt leczenia hiperglikemii przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP: K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi, zaczerpniętej ze Statystyk JGP za 2015 rok [50]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt leczenia hiperglikemii

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	2 763,40 zł

Hipofosfatemia

Koszt leczenia hipofosfatemii przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP: K27A – Zaburzenia odżywiania > 17 r.ż., zaczerpniętej ze Statystyk JGP za 2015 rok [50]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszt leczenia hipofosfatemii

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
K27A – Zaburzenia odżywiania > 17 r.ż.	2 832,80 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ
Anemia	2 253,77 zł
Gorączka neutropeniczna	2 538,01 zł
Neutropenia	2 388,73 zł
Trombocytopenia	2 178,21 zł
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	1 721,58 zł
Hiperglikemia	2 763,40 zł
Hipofosfatemia	2 832,80 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Poniżej przedstawiono listę założeń charakteryzującą wykorzystany model:

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez zamawiającego: [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] oraz o dane z modelu [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Długość cyklu wynosi 28 dni przy założeniu 364 dni w roku (1/13 roku).
- Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (pacjenci dożywają maksymalnie 100 lat).
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Charakterystykę pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania M14-032 wykorzystanych modelu oryginalnego [20]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto charakterystyki pacjentów oszacowane na podstawie danych Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek.
- Skuteczność interwencji określono dokonując ekstrapolacji wyników badań wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera funkcje parametryczne.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla wenetoklaksu określono w oparciu o dane z badania M14-032.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych (związanych z nimi kosztów oraz spadków użyteczności) jest naliczane wyłącznie w pierwszym cyklu modelu.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanu zdrowia dla przeżycia wolnego od progresji określono w oparciu o wyniki badania M14-032, dla stanu przeżycia po progresji uwzględniono wartości odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (patrz rozdz. 3.4.2). W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz polegający na wykorzystaniu użyteczności z publikacji Beusterien [24] oraz scenariusz, w którym przyjęto użyteczności na podstawie Tolley 2013 [25], a także scenariusz, w którym wykorzystano polskie wartości referencyjne Golicki 2015 [26].
- W ramach analizy podstawowej uwzględniono korygowanie użyteczności ze względu na wiek z zastosowaniem polskich wartości referencyjnych Golicki 2015 [26].

- W ramach analizy podstawowej uwzględniono śmiertelność ogólną populacji polskiej na podstawie tablic trwania życia GUS [52]. Założono, że śmiertelność naturalna wpływa niezależnie na przeżycie od krzywych OS, zgodnie z metodyką zastosowaną w modelu oryginalnym [1].
- W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków i monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach kosztów kwalifikacji do terapii uwzględniono koszty różnicujące analizowane interwencje. Dodatkowo uwzględniono koszty dodatkowych leków stosowanych w schematach chemioterapii, koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym. Należy zaznaczyć, że w ramieniu komparatora, ze względu na brak leczenia, ponoszone są jedynie koszty opieki po progresji oraz w stanie terminalnym.
- Koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby ujęto w postaci kosztów monitorowania na pacjenta u każdego pacjenta, u którego wystąpiła progresja. W ramach tej kategorii kosztów uwzględniono koszty monitorowania pacjentów.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon. Koszty opieki terminalnej, wyznaczony przy uwzględnieniu średnio trzymiesięcznego czasu trwania opieki (przyjęto czas trwania 3 cykli modelu), naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon. W przypadku wystąpienia zgonu przed trzecim miesiącem, koszt opieki terminalnej jest pomniejszany proporcjonalnie do okresu, jaki poprzedził zgon.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (kod: 15.4180.021.04).



4.2. Zasada działania

W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modelu oryginalnego [1] dostarczonego przez Zamawiającego. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym kohorty 1000 pacjentów. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji z zastosowaniem podejścia *partitioned survival*. Model symuluje rozkład kohorty pacjentów w obrębie trzech, wzajemnie wykluczających się stanów:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie po progresji choroby (PPS),
- zgon.

Rozkład kohorty wyznaczony jest za pomocą krzywych przeżycia PFS oraz OS, modelujących odpowiednio moment progresji choroby (lub zgonu) oraz moment zgonu. Przyjęto, że krzywa PFS odzwierciedla odsetek przeżywających pacjentów, u których do danego momentu czasowego nie wystąpiła progresja choroby, natomiast krzywa OS odzwierciedla odsetek pacjentów dożywających do danego momentu czasowego. Uwzględniono dodatkowo, że zarówno odsetek pacjentów znajdujących się w stanie przeżycia bez progresji choroby, jak i przeżycia po progresji, w danym momencie czasowym nie może przekraczać całkowitego odsetka pacjentów, którzy przeżyli do danego momentu czasowego. Bazując na powyższym, rozkład kohorty przyjęto według formuł przedstawionych w poniższej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.
Rozkład kohorty pacjentów

Stan	Przeżycie bez progresji	Przeżycie po progresji	Zgon	Suma
Pierwszy cykl	■	■	■	■
Wzór ogólny na odsetek pacjentów w przedziale czasowym [t-δ, t] w danym stanie	■	■	■	■
Przypadek standardowy: PFS(t) ≤ OS(t)	■	■	■	■
Przypadek: PFS(t) > OS(t)	■	■	■	■

PFS(t)=prawdopodobieństwo(moment progresji lub zgonu > t), OS(t)=prawdopodobieństwo(moment zgonu > t), t – czas, δ - długość cyklu
Należy zauważyć, że zgodnie z definicją przeżycia wolnego od progresji powinna zachodzić nierówność PFS(t) ≤ OS(t), natomiast przeciwna nierówność w niektórych przypadkach wynika z niedoskonałości dopasowania krzywych przeżycia.

Dodatkowo z uwagi na znaczną przewagę w zakresie przeżycia u pacjentów stosujących wenetoklaks w początkowym okresie (patrz rozdz. 3.2) założono, że ewentualna przewaga w przeżyciu nad wenetoklaksem w przypadku komparatorów ujawniająca się w dalszym ekstrapolowanym okresie wynika z niedoskonałości procesu ekstrapolacji. W związku z powyższym przeżycie w ramach stosowania komparatorów korygowane jest w modelu na korzyść wenetoklaksu następującą formułą:

$$\text{Modelowany } OS_{\text{interwencji}} = \min(OS_{\text{interwencji}}, OS_{\text{wenetoklaksu}}).$$

W ramach modelu uwzględniono możliwość wystąpienia w pierwszym cyklu zdarzeń niepożądanych w odsetkach przedstawionych w rozdz. 3.3.

Do każdego stanu w modelu przypisane są koszty (patrz rozdz. 3.4.2) oraz wartości użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 3.4).

Jako jedna z opcji oryginalnego modelu [1] występuje korygowanie stanów PFS oraz PPS o śmiertelność naturalną. Korygowanie to następuje poprzez pomniejszenie odsetka pacjentów w stanie PPS oraz PFS o odsetek pacjentów, u których występuje zgon z przyczyn naturalnych. Z uwagi na prawdopodobnie nieznaczny odsetek zgonów z przyczyn naturalnych u pacjentów z PBL w rozważanej populacji, uwzględniono powyższą opcję w analizie podstawowej, zgodnie z metodyką zastosowaną w modelu oryginalnym [1].

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 61).

Tabela 61.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
METHODS	Strona tytułowa zawierająca instrukcje dotyczące podstawowego użytkownika modelu oraz panel nawigacji z odnośnikami do poszczególnych sekcji.
Structure	Arkusza przedstawiający podstawowe informacje dotyczące struktury modelu.
CL	Arkusz zawierający informacje o obecnej wersji modelu.
SETTINGS	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
DrugSettings	Koszty opakowań leków.
RESULTS	Zestawienie wyników kosztowych i zdrowotnych w porównaniu z wybranym komparatorem.
PSA	Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.
T1	Arkusz obliczeniowy wenetoklaksu zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów oraz efektów zdrowotnych.
T4	Arkusz obliczeniowy BSC zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów oraz efektów zdrowotnych.
VEN	Parametryzacje krzywych PFS, OS wenetoklaksu.
BSC	Parametryzacje krzywej OS BSC.
Comparators	Zestawienie efektywności interwencji w zakresie PFS i OS.
PH	Definicje zakresów i rozkładów parametrów modelu, obliczenia pomocnicze probabilistycznej analizy wrażliwości.
Mort	Śmiertelność naturalna, definicja interwałów czasowych cykli modelu.
Calcs	Obliczenia pomocnicze: dyskontowanie, dostosowanie użyteczności do wieku, parametry sterujące modelem, definicje list rozwijalnych.
DrugCosts	Szczegółowe obliczenia kosztów leczenia z uwzględnieniem schematu dawkowania.
AEs	Dane wejściowe dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych.
PSAout	Arkusz przechowujący szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz obliczenia pomocnicze.
Parameters	Podsumowanie parametrów modelu wraz z przypisanymi rozkładami prawdopodobieństwa.

Arkusz *Model Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 16 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *General settings* – umożliwia zmianę wartości w zakresie stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych, horyzontu analizy oraz progu opłacalności.
- *Cohort settings* – umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie średniego wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, odsetka mężczyzn.
- *Background mortality* - umożliwia zmianę ustawień w zakresie uwzględnienia śmiertelności naturalnej.
- *Adverse event probabilities* – przekierowuje do ustawień umożliwiających zmianę odsetków występowania zdarzeń niepożądanych.
- *Drug and regimen costs* – przekierowuje do arkusza, który umożliwia zmianę kosztów opakowań ocenianych interwencji.

- *Routine care and monitoring costs* – umożliwia zmianę kosztów monitorowania oraz opieki (związanych ze stanem modelu), a także kosztów kwalifikacji.
- *Adverse event costs (one-off costs)* – umożliwia zmianę wartości kosztów zdarzeń niepożądanych.
- *Treatment specific monitoring (per cycle costs)* – umożliwia zmianę kosztów monitorowania specyficznych dla danej interwencji.
- *Additional costs* – umożliwia zmianę kosztów opieki terminalnej.
- *Additional continuous costs (per cycle)* – umożliwia ustawienie dodatkowych kosztów ponoszonych w stanie po progresji.
- *Costs* – umożliwia zmianę ustawień dotyczących kosztów: perspektywy i scenariuszy.
- *Utilities* – umożliwia zmianę ustawień dotyczących użyteczności w zakresie wartości użyteczności oraz opcji dostosowania użyteczności do wieku.
- *Disutilities* – umożliwia zmianę wartości spadku użyteczności ze względu na zdarzenia niepożądane.
- *Survival settings* – umożliwia zmianę ustawień dotyczących krzywych przeżycia, m.in. w zakresie: modelu parametrycznego dla krzywych PFS, OS dla porównywanych interwencji, czasu trwania efektu leczenia wenetoklaksem, czasu stosowania wenetoklaksu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

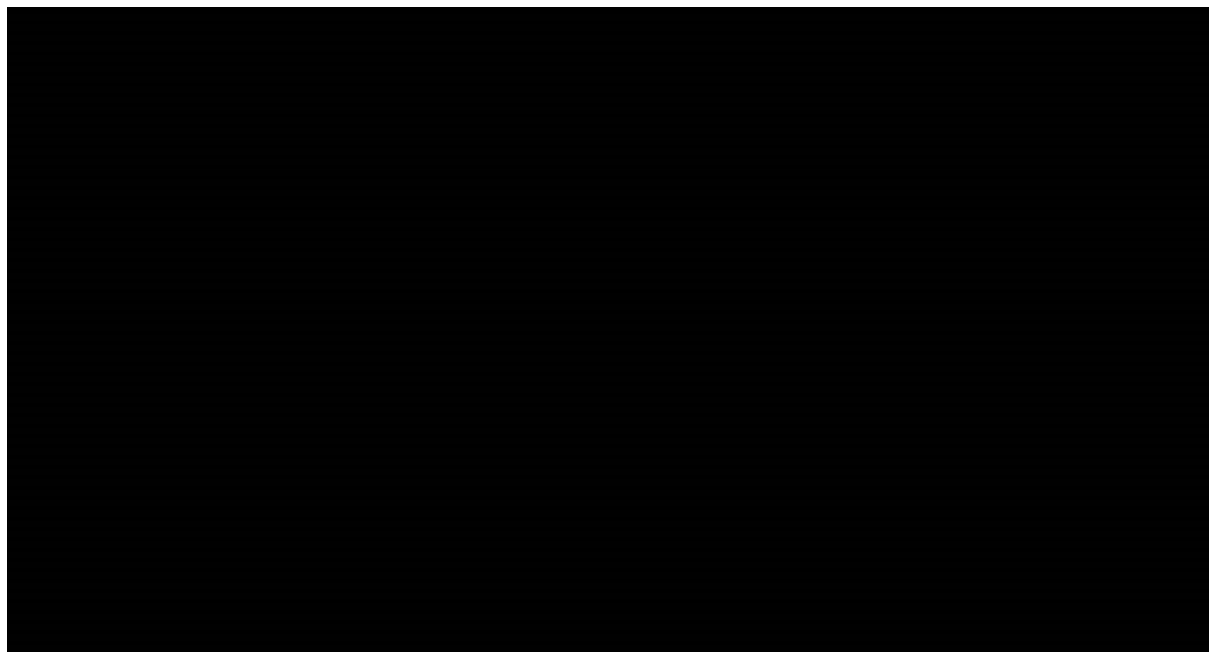
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu VEN z BSC – z uwzględnieniem RSS



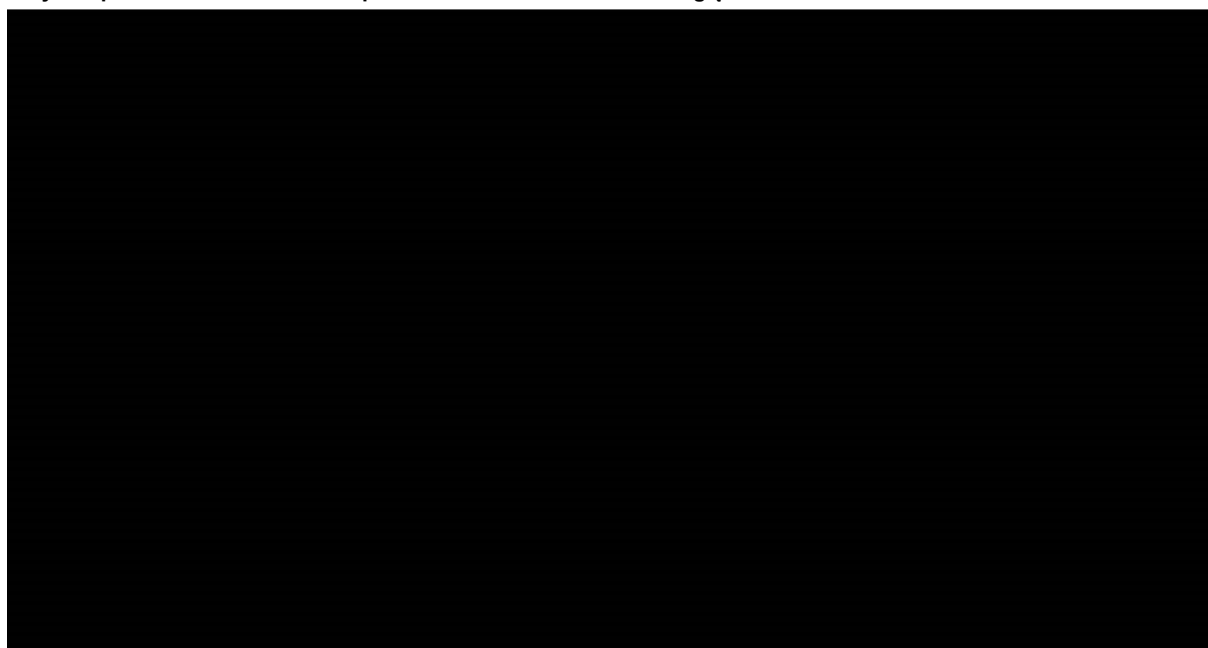
[Redacted text]

[Redacted text]

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

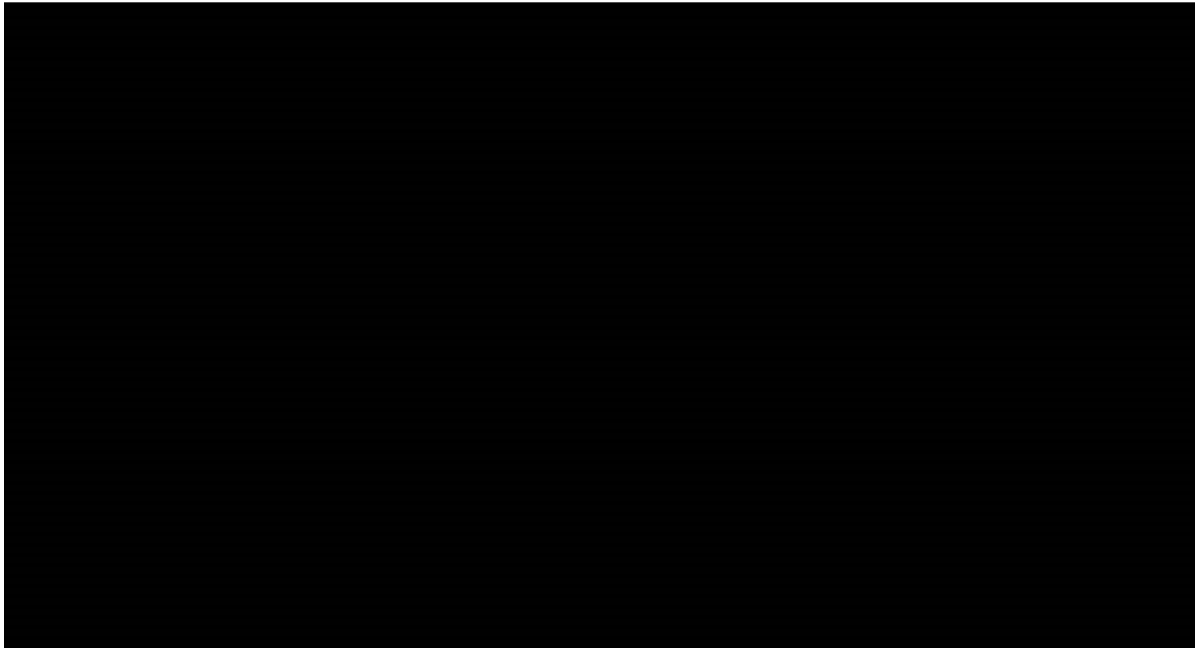
[Redacted text block]

Wykres 2.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania VEN vs BSC – z uwzględnieniem RSS



[Redacted text block]

Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu VEN z BSC – z uwzględnieniem RSS



[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

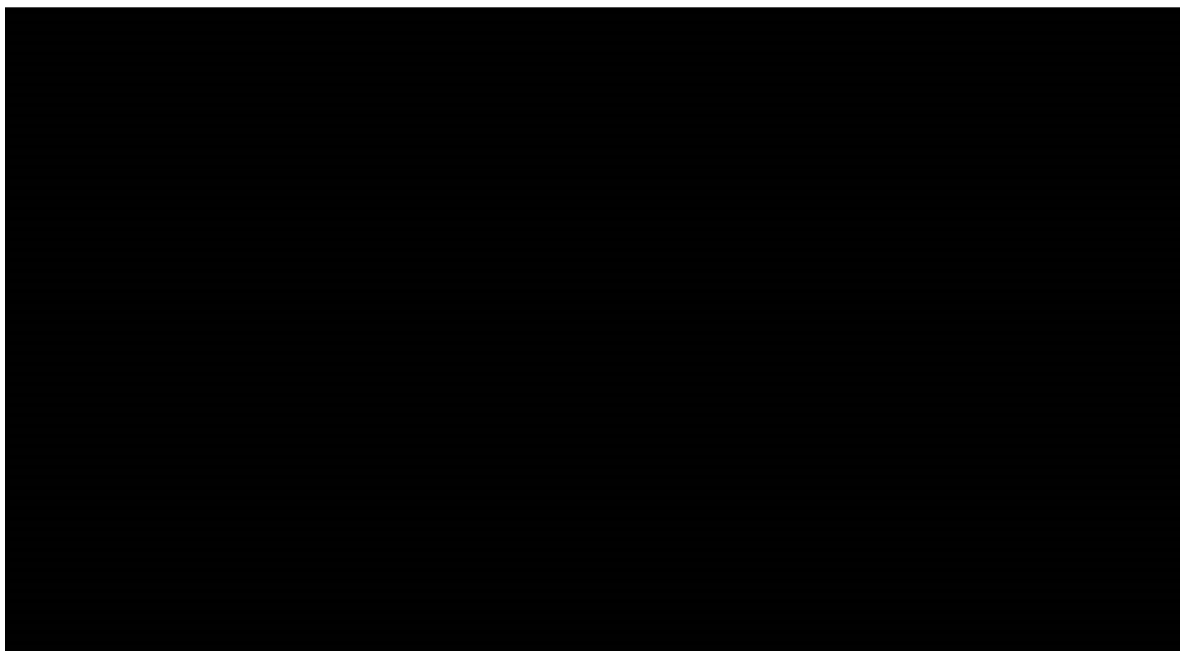
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Wykres 4.
Krzywa opłacalności dla LY dla porównania VEN vs BSC – z uwzględnieniem RSS



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

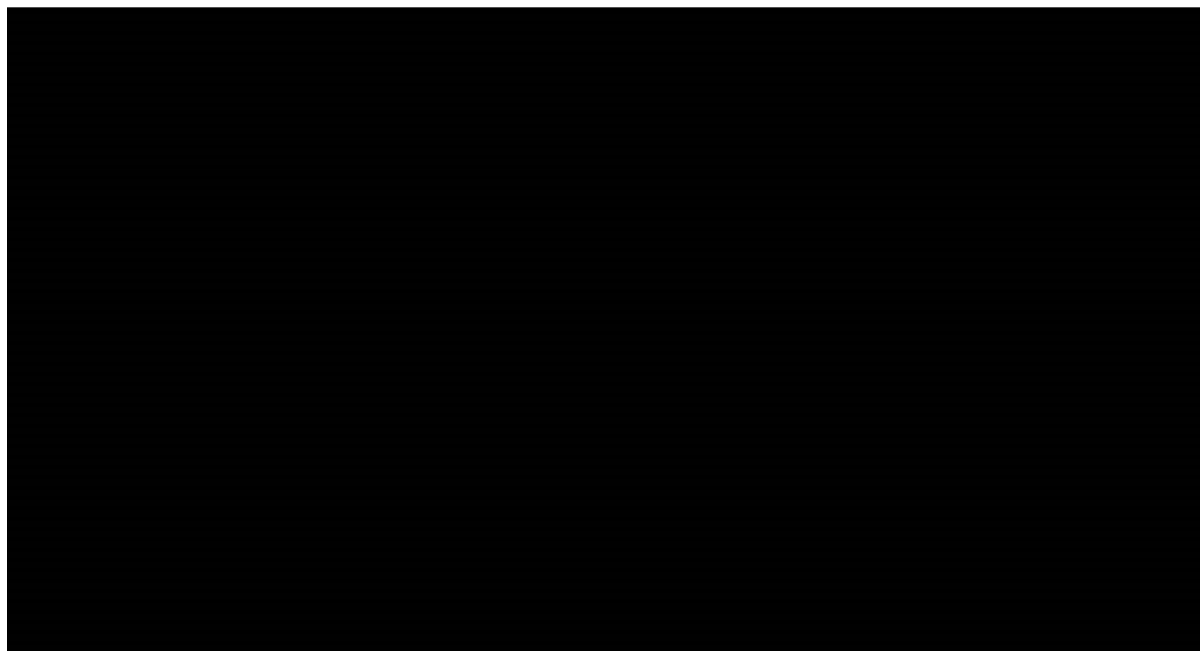
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wykres 5.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu VEN z BSC – bez uwzględnienia RSS



[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

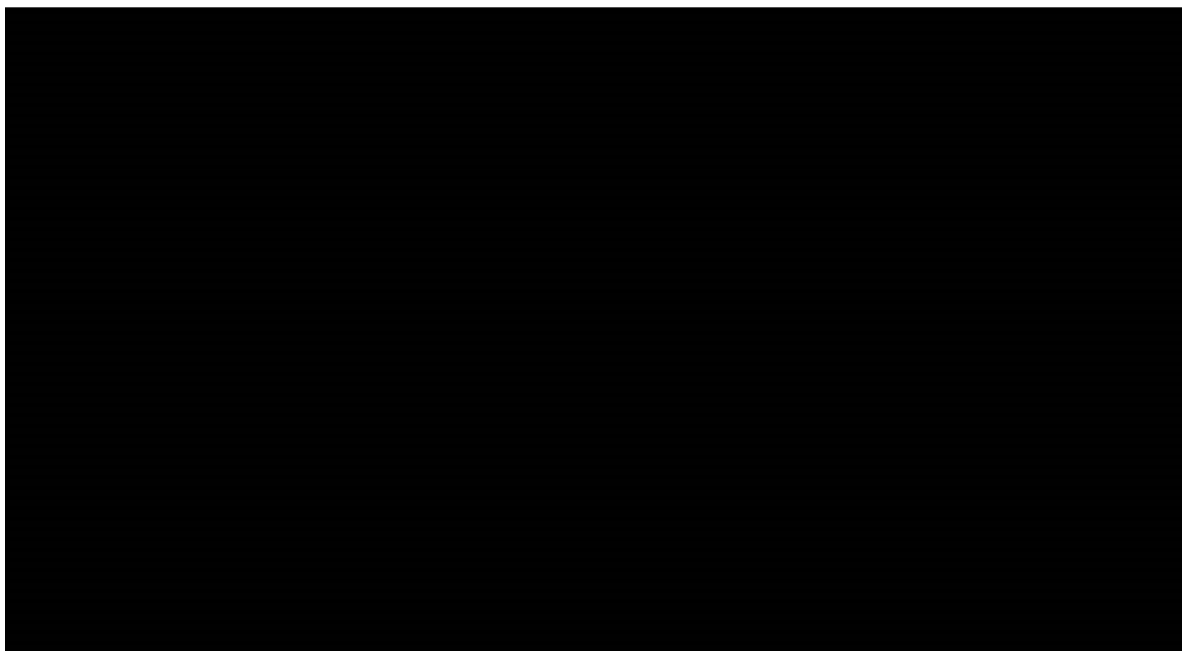
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Wykres 6.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania VEN vs BSC – bez uwzględnienia RSS



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

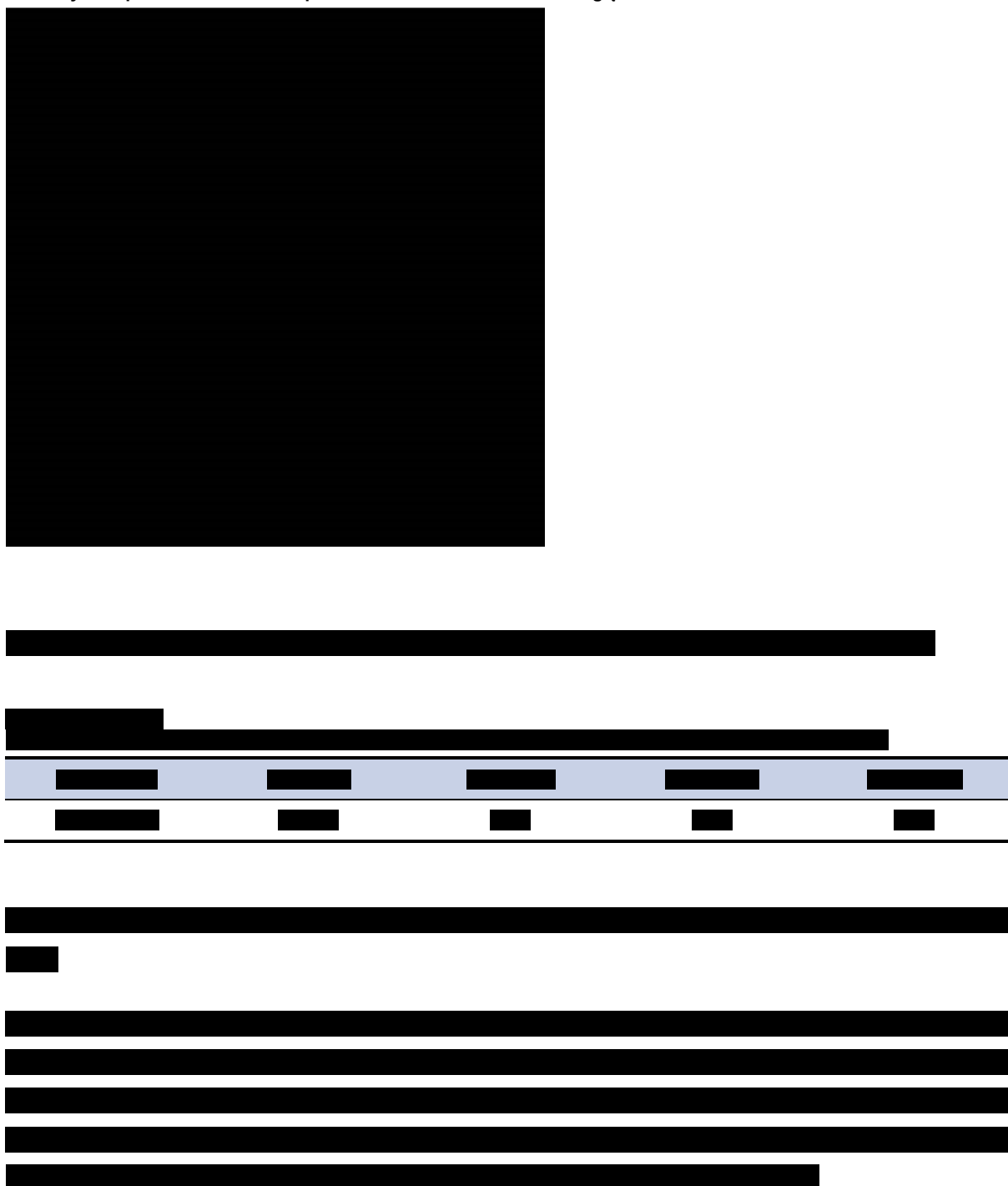
[Redacted text]

[Redacted text]

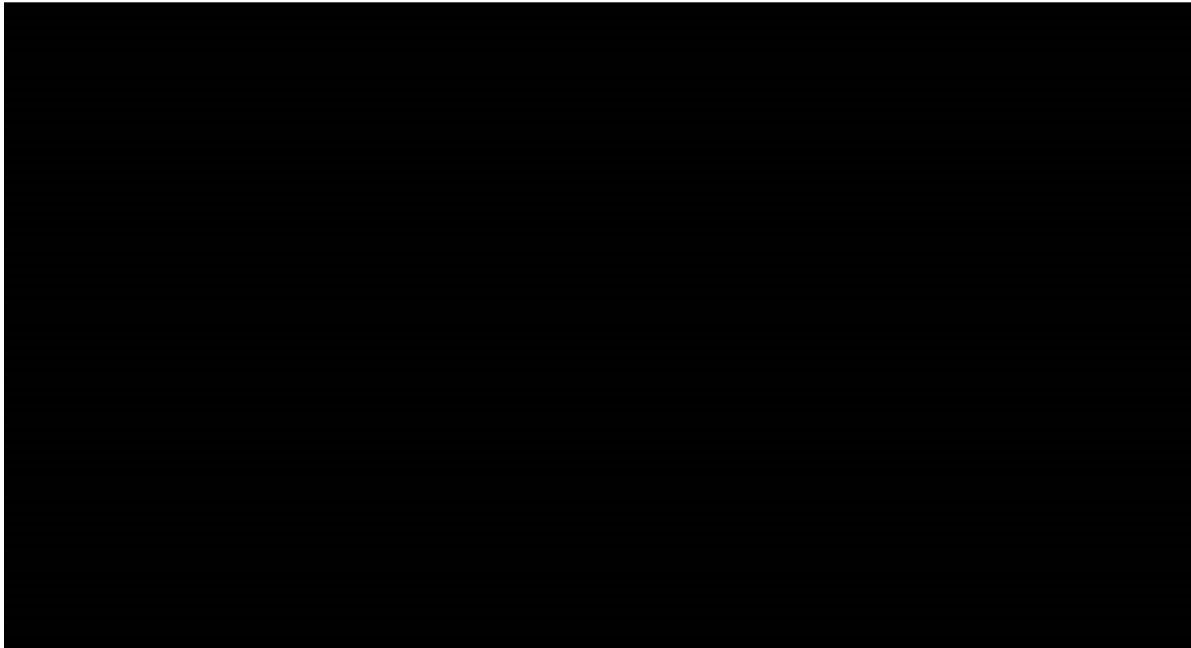
[Redacted text]

[Redacted text]

Wykres 7.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu VEN z BSC – bez uwzględnienia RSS



Wykres 8.
Krzywa opłacalności dla LY dla porównania VEN vs BSC – bez uwzględnienia RSS



7. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

7.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 69). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 69.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
Scenariusze techniczne			
H	Horyzont czasowy (100 lat życia pacjenta)	5 lat	Time horizon
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Annual discount rate (costs), Annual discount rate (outcomes)
Scenariusze populacji			
CHAR	Charakterystyki na podstawie badania M14-032	Charakterystyki pacjentów z danych PALG	Average age, Proportion male
Scenariusze użyteczności			
U_1	PFS na podstawie badania badania M14-032	PFS – 0,71	Utilities - Source
U_2	PFS na podstawie badania M14-032, PPS na podstawie Beusterien 2011, obniżenie użyteczności z powodu pneumonii i infekcji – 0,195,	PFS – 0,526, PPS – 0,219, pneumonia disutility – 0,200, infection disutility – 0,200	Utilities - Source
U_3	PFS na podstawie badania M14-032	PFS - 0,813	Utilities - Source
Scenariusze efektywności			
VEN_PFS	VEN PFS – rozkład wykładniczy	VEN PFS – rozkład Weibulla	VEN PFS parametric fit
VEN_PFS_RWD	Efektywność PFS na podstawie badania M14-032, rozkład wykładniczy	Efektywność PFS na podstawie badania Mato 2017, rozkład log-normalny	Source of underlying del(17p)/TP53 PFS data, VEN PFS parametric fit
VEN_OS	VEN OS – rozkład wykładniczy	VEN OS – rozkład log-normalny	VEN OS parametric fit
BSC_OS_1	BSC OS – rozkład log-logistyczny	BSC OS – rozkład log-normalny	BSC OS survival estimates
BSC_OS_2	BSC OS – rozkład log-logistyczny	BSC OS – rozkład Weibulla	BSC OS survival estimates

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
Scenariusze kosztowe (obie subpopulacje)			
PRICING	Wycena punktowa 2016	Wycena punktowa 2017	Qualification, monitoring and terminal care pricing
VEN_ADM	Podanie 1 dawki VEN w ramach hospitalizacji	Podanie pierwszych 5 dawek VEN w ramach hospitalizacji	VEN dose administration and monitoring
VEN_MONIT	Koszty na podstawie wyceny badań ujętych w projekcie programu lekowego leczenia wenetoklaksem (przy założeniu rozliczenia pierwszego podania VEN w ramach hospitalizacji)	Koszty monitorowania VEN na podstawie wyceny diagnostyki w leczeniu obinutuzumabem	VEN dose administration and monitoring
VEN_QUAL	Koszty kwalifikacji bez uwzględnienia rezonansu magnetycznego	Koszty kwalifikacji z uwzględnieniem rezonansu magnetycznego	Qualification tests

	Wariant 1					Wariant 2					Wariant 3					Wariant 4	
Opis	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
...
...

...

...

...

...

	Wariant 1					Wariant 2					Wariant 3					Wariant 4	
Opis	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
...
...
...
...
...
...
...
...
...

Kod	Wariant 1					Wariant 2					Wariant 3					Wariant 4	
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

8. WALIDACJA

8.1. Walidacja wewnętrzna

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

8.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE oraz Cochrane pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Przeszukano także w sposób niesystematyczny bazy agencji HTA (AOTMiT, NICE) oraz stronę ISPOR. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 publikację, której wyniki porównano z wynikami analizy.

W analizie NICE TA10077 [53] porównano wenetoklaks z najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC) rozumianym jako podanie rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z HDMP oraz z opieką paliatywną (PC) rozumianą jako brak aktywnego leczenia. Populację docelową stanowili pacjenci z delecją 17p lub mutacją TP53 nieodpowiedni do leczenia BCRi oraz pacjenci po niepowodzeniu BCRi bez względu na obecność aberracji cytogenetycznych, przy czym wyniki zaprezentowano z podziałem na obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53. Wyniki analizy porównano z wynikami uzyskanymi w ramieniu PC, który odpowiada komparatorowi BSC w modelu (Tabela 72).

Tabela 72.
Zestawienie wyników analizy z wynikami raportu NICE

Interwencja	Parametry	Kategoria	NICE	Wyniki analizy
PC/BSC	Dyskontowanie efektów zdrowotnych 3,5%, horyzont 20 letni	Lata życia (niezdyskontowane)	1,124	■
		QALY	0,659	■



Należy zaznaczyć, iż z dużym prawdopodobieństwem odnaleziona publikacja została opracowana na podstawie oryginalnego modelu dostosowanego do warunków brytyjskich, stąd też należy z dużą ostrożnością traktować wyniki przeprowadzonej walidacji.

8.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

9. PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują na znaczące wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z analizowanej populacji docelowej stosujących wenetoklaks zamiast BSC. [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak zaznaczyć, iż liczebność populacji docelowej nie przekracza [REDACTED] (w scenariuszu zakładającym refundację BCRi maksymalizującym liczebność populacji docelowej), a więc analizowaną jednostkę chorobową należy traktować jako chorobę rzadką. Zgodnie ze stanowiskiem Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii, w przypadku wniosku o finansowanie ze środków publicznych technologii lekowej dotychczas nierfundowanej, a uznanej za chorobę sierocą, nie zaleca się uwzględniania wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością ustalonego w wysokości trzykrotności PKB *per capita*. Wenetoklaks w analizowanej populacji docelowej należy traktować jako technologię lekową stosowaną w chorobie ultraradkiej. Dla takiej technologii lekowej istnieje społecznie uzasadniona potrzeba egalitarnego traktowania i odmiennego podejścia finansowego do zagadnień efektywności kosztowej, co z kolei jest zbieżne z przyjętą doktryną europejską. [REDACTED]

Wenetoklaks jest nową i obiecującą opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym pacjentów z analizowanej populacji docelowej. Należy zaznaczyć, iż obecnie pacjenci stanowiący populację docelową analizy nie mają dostępu do skutecznej terapii.

³ Zgodnie z wynikami przeprowadzonej w dniu 9 listopada 2017 roku aktualizacji analizy (uwzględnienie finansowania przez płatnika publicznieo ibrutynibu w ramach programu lekowego B 92.), liczebność populacji docelowej nie przekracza 100 osób.

11. OGRANICZENIA

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o modele [1, 20] dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Wszelkie ograniczenia oryginalnych modeli stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność wenetoklaksu i komparatora określono w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Efektywność BSC została wyznaczona na podstawie przeżycia [REDACTED], którzy przerwali leczenie ibrutynibem w ramach programu wczesnej dostępności.
- W modelu ze względów obliczeniowych przyjęto upraszczające założenie dotyczące naliczania kosztów opieki terminalnej (są naliczane za trzy miesiące wstecz w momencie wystąpienia zgonu). Ponadto z uwagi na powyższe założenie oraz niemożność rozróżnienia u pacjentów momentu na 3 miesiące przed zgonem, pacjenci u których wystąpiła progresja, mają naliczony koszt monitorowania także w trakcie trzech ostatnich miesięcy życia. Z uwagi na relatywnie bardzo niski koszt monitorowania po progresji, wpływ na wyniki modelu jest znikomy.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3. zostało oszacowane na podstawie odsetków pacjentów doświadczających danego zdarzenia, co może zaniżać rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, jeśli pacjenci doświadczają ich kilkakrotnie. Należy jednak zaznaczyć, że przy przyjętej strukturze modelu zdarzenia niepożądane wpływają w stosunkowo niewielkim stopniu na wyniki analizy.
- Wartość użyteczności przed progresją oszacowany na podstawie badania M14-032 ([REDACTED]) jest [REDACTED] niż średnia użyteczność EQ-5D-5L populacji ogólnej Polaków w grupach wiekowych 55–64 [REDACTED] oraz 65-74 [REDACTED]) (na podstawie Golicki 2015 [26]), przy średnim wieku rozpoczęcia leczenia wenetoklaksem około 65 lat. Należy jednak podkreślić, że są to dane najlepiej odpowiadające definicji populacji docelowej.
- Na podstawie danych z badania M14-032 nie było możliwe określenie użyteczności dla stanu po progresji, wobec czego przyjęto wartość z publikacji Beusterien 2011 [24] odnalezionej w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, co oznacza niespójność źródeł oraz metod użyteczności. Jednak z uwagi na fakt, że dane z badania M14-032 stanowią najbardziej odpowiednie źródło dla użyteczności populacji docelowej, zdecydowano się przyjąć niniejsze podejście.
- Wycenę punktu NFZ za świadczenia wykonywane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przyjęto na podstawie danych za 2016 rok. Dostępne dane z umów zawartych na 2017 rok obejmują aktualnie okres od stycznia do czerwca 2017 roku (wartości wykorzystano w ramach analizy wrażliwości).
- Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie wyceny dwóch świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodzień w hospicjum domowym. Na podstawie liczby zakontraktowanych świadczeń oszacowano średni ważony koszt osobodnia. Na

tej podstawie oszacowano koszt opieki pacjenta w stanie terminalnym w ciągu ostatnich trzech cykli modelu. Nie odnaleziono danych precyzyjnie określających postępowanie z pacjentami w ramach opieki terminalnej, w związku z tym przyjęto opisane powyżej założenie.

- Przyjęto, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związane są z hospitalizacją. Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie danych NFZ za 2015 rok, gdyż są to obecnie najbardziej aktualne dane.

12. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu Venclyxto® (wenetoklaks) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.

Ocenę opłacalności wenetoklaksu przeprowadzono w porównaniu do terapii obecnie stosowanych w populacji docelowej analizy, którą stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową:

- o z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się;
- o bez delecji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie BCRi.

W populacji docelowej jako komparatory rozważano stosowanie BSC rozumianego jako brak leczenia cytotoksycznego.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności przy wykorzystaniu oryginalnego modelu otrzymanego od Zamawiającego. Skuteczność wenetoklaksu w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) została wyznaczona na podstawie danych surowych z badania M14-032, co gwarantuje pełną zgodność z definicją populacji. Skuteczność BSC będącego komparatorem w populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek, które najlepiej odzwierciedlają rokowania pacjentów w polskich warunkach.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne w celu określenia wartości użyteczności. Do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji, które zawierały wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia (przeżycie wolne od progresji, przeżycie po wystąpieniu progresji oraz obniżenie wartości użyteczności z powodu wystąpienia uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych). W oryginalnym modelu [20] zostały zaimplementowane wartości użyteczności otrzymane na podstawie danych surowych (dokonano pomiaru z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L w obrębie badania M14-032). W ramach niniejszej analizy wyniki kwestionariusza przeliczono z zastosowaniem polskiego zestawu norm Golicki 2014, a następnie otrzymane wartości uśredniono względem typu odpowiedzi na leczenie. Wyznaczone wartości posłużyły do wyznaczenia średniej ważonej wartości użyteczności (za wagi posłużyły odsetki zaobserwowanych typów odpowiedzi na leczenie). W analizie do określenia użyteczności stanu PFS zastosowano dane z badania M14-042. Taki dobór danych pozwolił na zastosowanie w analizie wartości użyteczności wyznaczone na podstawie wyników zdrowotnych populacji najbardziej zbliżonych do definicji subpopulacji uwzględnionych w analizie. Dostosowanie danych do polskich norm użyteczności pozwoliło zaś na wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia w sposób jak najwierniej odzwierciedlający percepcję zdrowia przez Polaków. Podejście to jest zbieżne z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie.

Wartości użyteczności dla stanu PPS przyjęto na podstawie danych uzyskanych na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego (brak danych uniemożliwił przeprowadzenie podobnej analizy, jak w przypadku stanu PFS). Ograniczeniem niniejszego podejścia jest niespójność w doborze

metod pozyskania danych oraz źródeł użyteczności w obrębie stanów PFS i PPS. Na korzyść przemawia fakt, że nie odnaleziono w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności dla stanu PFS wśród rozważanej populacji, zarówno pod względem obecności lub braku wcześniejszego leczenia z zastosowaniem BCRi, jak również informacji o delecji 17p i/lub mutacji TP53 oraz dopasowania pozostałych charakterystyk początkowych pacjentów. Należy zaznaczyć, iż w analizie uwzględniono zalecenia NICE dotyczące dostosowania wartości użyteczności o wiek pacjenta w celu uwzględnienia wpływu efektu starzenia oraz narastającej z wiekiem liczby chorób współtowarzyszących wpływających na jakość życia. Współczynnik korygujący został obliczony jako stosunek użyteczności w danym przedziale wiekowym do użyteczności w bazowym przedziale wiekowym, gdzie bazowy przedział wiekowy rozumiany jest jako przedział zawierający wiek startowy.

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość wenetoklaksu nad analizowanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Oszacowana różnica w QALY wynosi [REDACTED] i jest istotna statystycznie.

Wenetoklaks jest skutecznym i innowacyjnym lekiem w chorobie ultraradkiej, jaką jest przewlekła białaczka limfocytowa u pacjentów w rozważanych subpopulacjach. Obecnie w Polsce nie jest refundowana skuteczna opcja terapeutyczna możliwa do zastosowania u pacjentów z PBL po niepowodzeniu inhibitorów BCR. Wenetoklaks jest nową i obiecującą terapią w leczeniu pacjentów z PBL stanowiącą przełom w terapii onkologicznej. Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wenetoklaksu w rozważanej populacji zwiększy dostępność skutecznych opcji terapeutycznych, dając szansę na poprawę rokowania pacjentom, którzy obecnie nie mają możliwości podjęcia skutecznego leczenia.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Venetoclax monotherapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia patients with and without 17p deletion/TP53 mutation Technical report to accompany cost-effectiveness model.
2. Chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & Lymphoma Society https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cll.pdf (1.3.2017).
3. Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2016.
4. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*. 2008; 81(4):253–258.
5. Białaczki | KRN. <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (15.11.2016).
6. Centralny Rejestr Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej. http://www.szpik.info/index.php?option=com_content&task=view&id=72 (1.3.2017).
7. Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf (15.11.2016).
8. Raporty | KRN. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (15.11.2016).
9. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf (29.12.2016).
10. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, i in. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(26):1910–1916.
11. Owen C, Assouline S, Kuruvilla J, i in. New Treatment Perspectives in CLL: Using Disease and Patient Characteristics to Optimize Outcomes. *New Evidence in Oncology*. 2015;78–85.
12. Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. *Hygeia Public Health*. 2014; 49(3):435–441.
13. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, i in. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(29):4473–4479.
14. Stożek-Tutro A, Mikita-Gądek M, Walkiewicz E, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. HTA Consulting 2017.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (wenetoklaks). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf (22.12.2016).
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
17. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (26.9.2016).
18. Stożek-Tutro A, Mikita-Gądek M, Walkiewicz E, i in. Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. HTA Consulting 2017.
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
20. Venetoclax monotherapy for the treatment of beta cell receptor inhibitor failure chronic lymphocytic leukemia patients Technical report to accompany cost-effectiveness model. Pharmerit International.
21. Projekt programu lekowego. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1).
22. Dane Polskiej Grupy Leczenia ds. Białaczek.
23. Golicki D, Niewada M, Hout B van, i in. Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health Regional Issues*. 2014; 4:19–23.
24. Beusterien KM, Davies J, Leach M, i in. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8:50.
25. Tolley K, Goad C, Yi Y, i in. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2013; 14(5):749–759.
26. Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Archives of Medical Science*. 2015.;

27. Analiza wpływu na budżet. Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AW/056_AW_4_OT-4351-2_Imbruvica_CLL_2016.03.31.pdf (2.3.2017).
28. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-pozomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (3.11.2016).
29. Jones JA. Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. 2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #75.
30. A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282> (8.3.2017).
31. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, i in. Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from a Multi-Center Study of 683 Patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017.;
32. Jones JA. Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34:abstr 7519.
33. Jones J. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood*. 2016; 128(22):637.
34. Jones JA. Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. *Blood*. 2015; 126(23):715.
35. NICE. TA306 Pixastrone monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixastrone-monotherapy-evidence-review-group-report2> (8.5.2017).
36. Nancy Devlin, Koonal Shah, Yan Feng, i in. Valuing Health-Related Quality of Life: An EQ-5D-5L Value Set for England. Office of Health Economics.
37. Hancock S, Wake B, Hyde C. *Fludarabine as first line therapy for chronic lymphocytic leukaemia*. 2002.
38. Holzner B, Kemmler G, Spermer-Unterweger B, i in. Quality of life measurement in oncology--a matter of the assessment instrument? *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2001; 37(18):2349–2356.
39. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, i in. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leukemia & Lymphoma*. 2015; 56(5):1320–1326.
40. Müller D, Fischer K, Kaiser P, i in. Cost-effectiveness of rituximab in addition to fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2016; 57(5):1130–1139.
41. Kim SH, Jo M-W, Kim H-J, i in. Mapping EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D for the assessment of cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012; 10(1):151.
42. Ara R, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use Of Health State Utility Values In Decision Models. <http://www.nicedsu.org.uk/TSD12%20Utilities%20in%20modelling%20FINAL.pdf> (25.11.2016).
43. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011; 14(4):539–545.
44. Informator o umowach NFZ. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (17.3.2017).
45. Ziobro M, Chudzicka-Bator A. Analiza wpływu na budżet. Wenetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. HTA Consulting 2017.
46. Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/\\$file/131_20140909.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/$file/131_20140909.pdf) (3.4.2017).
47. NICE and NHS England consultation on changes to the arrangements for evaluating and funding drugs and other health technologies assessed through NICE's technology appraisal and highly specialised technologies programmes. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/board-paper-TA-HST-consultation-mar-17-HST-only.pdf> (12.6.2017).
48. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, i in. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(6):768–778.
49. Zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142017dgl,6563.html> (23.3.2017).

50. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (2.3.2017).
51. IKAR pro. <http://ikarpro.pl/pl> (21.2.2017).
52. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Trwanie życia / Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html> (6.12.2016).
53. Single Technology Appraisal. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID944]. NICE 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10077/documents/committee-papers> (21.3.2017).
54. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, i in. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2010; 376(9747):1164–1174.
55. Aaronson NK, Taphoorn MJB, Heimans JJ, i in. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(33):4430–4435.
56. Adena M, Houltram J, Mulligan SP, i in. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. *PharmacoEconomics*. 2014; 32(2):193–207.
57. Becker U, Briggs AH, Moreno SG, i in. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2016; 19(4):374–382.
58. Blommestein HM, de Groot S, Aarts MJ, i in. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in The Netherlands. *Leukemia Research*. 2016; 50:37–45.
59. Casado LF, García Marco JA, Gilsanz F, i in. [Economic evaluation of rituximab added to fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Gaceta Sanitaria*. 2011; 25(4):274–281.
60. Casado LF, Burgos A, González-Haba E, i in. Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2016; 8:475–484.
61. Dretzke J, Barton P, Kaambwa B, i in. Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010; 14(Suppl. 2):19–26.
62. Efficace F, Kemmler G, Vignetti M, i in. Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials - a systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2008; 44(11):1497–1506.
63. Else M, Smith AG, Cocks K, i in. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *British Journal of Haematology*. 2008; 143(5):690–697.
64. Else M, Cocks K, Crofts S, i in. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leukemia & Lymphoma*. 2012; 53(7):1289–1298.
65. Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *PharmacoEconomics*. 2016; 34(5):479–498.
66. Hillmen P, Janssens A, Babu KG, i in. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus chlorambucil versus chlorambucil monotherapy in the COMPLEMENT 1 trial of patients with previously untreated CLL. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016; 55(9–10):1115–1120.
67. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, i in. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2015; 24(12):2895–2906.
68. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, i in. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *European Journal of Haematology*. 2004; 72(6):381–389.
69. Hornberger J, Reyes C, Shewade A, i in. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2012; 53(2):225–234.
70. Kongnakorn T, Sterchele JA, Salvador CG, i in. Economic implications of using bendamustine, alemtuzumab, or chlorambucil as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in the US: a cost-effectiveness analysis. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2014; 6:141–149.
71. Kutsch N, Busch R, Bahlo J, i in. FCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2017; 58(2):399–407.
72. Levin TT, Riskind JH, Li Y. Looming threat-processing style in a cancer cohort. *General Hospital Psychiatry*. 2007; 29(1):32–38.
73. Levin TT, Li Y, Riskind J, i in. Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort. *General Hospital Psychiatry*. 2007; 29(3):251–256.
74. Main C, Pitt M, Moxham T, i in. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010; 14(Suppl. 2):27–32.

75. Mandrik O, Corro Ramos I, Knies S, i in. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia in Ukraine. *Cancer Management and Research*. 2015; 7:279–289.
76. Molica S. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leukemia & Lymphoma*. 2005; 46(12):1709–1714.
77. Naik H, Howell D, Su S, i in. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *The Patient*. 2016.;
78. Olszewski AJ, Gutman R, Eaton CB. Increased risk of axial fractures in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia: a population-based analysis. *Haematologica*. 2016.;
79. Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, i in. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(10):2853–2860.
80. Paquete AT, Miguel LS, Becker U, i in. Cost-Effectiveness Analysis of Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia in Portuguese Patients who are Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2017.;
81. Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, i in. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide in the COMPLEMENT 2 trial of patients with relapsed CLL. *Leukemia & Lymphoma*. 2017; 58(7):1598–1606.
82. Scott WG, Scott HM. Economic evaluation of third-line treatment with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. *Clinical Drug Investigation*. 2007; 27(11):755–764.
83. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, i in. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British Journal of Haematology*. 2007; 139(2):255–264.
84. Shanafelt TD, Bowen DA, Venkat C, i in. The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research*. 2009; 33(2):263–270.
85. Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, i in. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *American Journal of Therapeutics*. 2005; 12(5):460–466.
86. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood*. 2016; 127(3):279–286.
87. van den Broek EC, Oerlemans S, Nijziel MR, i in. Impact of active surveillance, chlorambucil, and other therapy on health-related quality of life in patients with CLL/SLL in the Netherlands. *Annals of Hematology*. 2015; 94(1):45–56.
88. Woods B, Hawkins N, Dunlop W, i in. Bendamustine versus chlorambucil for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia in England and Wales: a cost-utility analysis. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012; 15(5):759–770.
89. Zent CS. Improving quality of life in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2012; 53(7):1247–1248.

14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Wyniki oceny klinicznej.....	10
Tabela 2.	Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem RSS	11
Tabela 3.	Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS	12
Tabela 4.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	25
Tabela 5.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	26
Tabela 6.	Charakterystyki populacji docelowej na podstawie badania M14-032 oraz danych PALG 29	
Tabela 7.	Oszacowane parametry rozkładów dla krzywych PFS, OS dla wenetoklaksu w populacji docelowej analizy	32
Tabela 8.	Parametryzacja rozkładów krzywych PFS i OS wenetoklaksu zastosowana w modelu	33
Tabela 9.	Oszacowane parametry rozkładów dla krzywych PFS dla wenetoklaksu na podstawie badania Mato 2017 [31]	34
Tabela 10.	Porównanie wyników analizy klinicznej w zakresie PFS i OS w populacji docelowej z danymi niepublikowanymi z badania M14-032 (zastosowanymi w analizie).....	35
Tabela 11.	Wzory funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych PFS, OS dla komparatorów	36
Tabela 12.	Oszacowane parametry rozkładów dla krzywych OS dla BSC.....	36
Tabela 13.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	38
Tabela 14.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie z badania Beusterien 2010 [24]	39
Tabela 15.	Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Hancock 2002.....	39
Tabela 16.	Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Kosmas 2015.....	40
Tabela 17.	Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Muller 2016.....	40
Tabela 18.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie z badania Tolley 2013 [25].....	41
Tabela 19.	Średnia ważona użyteczność z badania M14-032	41
Tabela 20.	Zestawienie wszystkich uzyskanych wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS....	42
Tabela 21.	Oszacowanie wartości użyteczności stanu PFS na podstawie Tolley 2013	42
Tabela 22.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej	43
Tabela 23.	Scenariusze dotyczące użyteczności uwzględnione w analizie.....	43
Tabela 24.	Zestawienie danych dotyczących spadku użyteczności stanu zdrowia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych.....	44
Tabela 25.	Scenariusze dotyczące obniżenia użyteczności w przypadku zapalenia płuc uwzględnione w analizie	44
Tabela 26.	Czas trwania zdarzeń niepożądanych.....	45
Tabela 27.	Korekta użyteczności względem wieku - polskie normy użyteczności na podstawie EQ-5D-5L (wartości zastosowane w analizie podstawowej)	45
Tabela 28.	Korekta użyteczności względem wieku - brytyjskie normy użyteczności zaimplementowane w modelu oryginalnym [1].....	46
	47
	47
Tabela 31.	Jednostkowy koszt podania pierwszej dawki wenetoklaksu (analiza podstawowa) oraz pierwszego i kolejnych podań po zmianie dawki (analiza wrażliwości)	48
Tabela 32.	Koszty podania poszczególnych opcji terapeutycznych od 1 do 6 cyklu leczenia	48
Tabela 33.	Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem – analiza podstawowa.....	49
Tabela 34.	Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem – analiza wrażliwości	50
Tabela 35.	Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem – analiza wrażliwości – koszt AOS na podstawie umów na 2017 rok.....	50
Tabela 36.	Koszt świadczeń uwzględnionych w wycenie monitorowania terapii wenetoklaksem	51
Tabela 37.	Wycena kosztów monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza podstawowa	52
Tabela 38.	Roczny koszt monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza wrażliwości (scenariusz VEN_ADM).....	52






Tabela 39.	Roczny koszt monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza wrażliwości (scenariusz PRICING) – koszt punktu na podstawie umów zawartych przez płatnika ze świadczeniodawcami na okres 01–06.2017	53
Tabela 40.	Roczny koszt monitorowania terapii wenetoklaksem – analiza wrażliwości (scenariusz VEN_MONIT)	54
Tabela 41.	Koszt progresji choroby w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni) – analiza podstawowa ...	54
Tabela 42.	Koszt progresji choroby w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni) – analiza wrażliwości (scenariusz PRICING).....	54
Tabela 43.	Koszt opieki terminalnej – analiza podstawowa	55
Tabela 44.	Koszt opieki terminalnej – analiza wrażliwości (scenariusz PRICING).....	55
Tabela 45.	Koszt hospitalizacji z powodu anemii	56
Tabela 46.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	56
Tabela 47.	Koszt leczenia anemii.....	57
Tabela 48.	Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej	57
Tabela 49.	Procentowa obniżka ceny pegfilgrastymu na podstawie komunikatów DGL	58
Tabela 50.	Średni koszt terapii czynnikiem G-CSF	58
Tabela 51.	Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.....	58
Tabela 52.	Koszt leczenia neutropenii.....	59
Tabela 53.	Koszt hospitalizacji z powodu trombocytopenii.....	59
Tabela 54.	Koszt przetoczenia płytek krwi	59
Tabela 55.	Koszt leczenia trombocytopenii	60
Tabela 56.	Koszt leczenia zapalenia płuc	60
Tabela 57.	Koszt leczenia hiperglikemii	60
Tabela 58.	Koszt leczenia hipofosfatemii	60
Tabela 59.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	61
Tabela 60.	Rozkład kohorty pacjentów.....	64
Tabela 61.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	65
	67
	68
	70
	71
	73
	75
	77
Tabela 69.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	79
	81
	82
Tabela 72.	Zestawienie wyników analizy z wynikami raportu NICE	84
Tabela 73.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	99
Tabela 74.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	102
Tabela 75.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed - wenetoklaks	102
Tabela 76.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane - wenetoklaks.....	103
Tabela 77.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	104
Tabela 78.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z PBL	106
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	106
Tabela 80.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia	108

Tabela 81. Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	111
Tabela 82. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	113
Tabela 83. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	116
Tabela 84. Opakowania preparatów uwzględnionych w analizie znajdujących się w katalogu chemioterapii – czynnik G-CSF	117

Spis wykresów

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu VEN z BSC – z uwzględnieniem RSS	71
Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania VEN vs BSC – z uwzględnieniem RSS	72
Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu VEN z BSC – z uwzględnieniem RSS	73
Wykres 4. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania VEN vs BSC – z uwzględnieniem RSS	74
Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu VEN z BSC – bez uwzględnienia RSS	75
Wykres 6. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania VEN vs BSC – bez uwzględnienia RSS	76
Wykres 7. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu VEN z BSC – bez uwzględnienia RSS	77
Wykres 8. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania VEN vs BSC – bez uwzględnienia RSS	78







Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia	23
	23
	31
	31
	34
	36
Rysunek 7. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych	105
Rysunek 8. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia	107

15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 73.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdział 3 (str. 29)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdział 5 (str. 67)
2. analizę wrażliwości	Rozdział 5.1 (str.79)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział A.1.1 (str. 102)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.2 (str. 67)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 5.2 (str. 67)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdział 5.2 (str. 67)
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 5.2 (str. 67)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 6 - Tabela 59
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 4.1 (str. 62)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5	
 1. 	
 2. 	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdział 5.2 (str. 67)
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 5.2 (str. 67)
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdział 5.2 (str. 67)
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.6 (str.24)
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział A.1.2 (str. 105)
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdział 7.1 (str. 79)
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdział 7.1 (str. 79)
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 7.2 (str.81)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 2.5 (str. 24)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdział 2.5 (str. 24)
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6 (str. 24)
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział A.1.1 (str. 102) Rozdział A.3 (str. 116.)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 12 (str. 90)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 12 (str. 90)

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) w dniu 23 maja 2017 r. Odnalezione publikacje naukowe poddano dwuczęściowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów. Do drugiej fazy weryfikacji włączono jedynie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja - wenetoklaks • Populacja z przewlekłą białaczką limfocytową • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia • Interwencja inna niż wenetoklaks

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 75).

Tabela 75.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed - wenetoklaks

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia	294 720
#2	leukem*	293 387
#3	leucaemia	60
#4	leucaem*	99
#5	leukaemia	294 720
#6	leukaem*	36 796
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	304 634
#8	lymphocytic	577 187

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#9	#7 AND #8	60 073
#10	chronic	1 153 844
#11	#9 AND #10	25 851
#12	CLL	12 603
#13	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	13 796
#14	(#11 OR #12 OR #13)	27 290
#15	(Search economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis)	897 136
#16	model	1 677 623
#17	venetoclax	229
#18	(#14 AND (#15 OR #16) AND #17)	10
Data przeszukania: 23 maja 2017		

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed dla przyjętej w niniejszej analizie interwencji odnaleziono 10 pozycji, z których żadnej nie włączono do dalszej analizy na podstawie tytułów i abstraktów.

Ponadto przeszukano pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego bazę Cochrane. Strategię przeszukania bazy Cochrane zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane - wenetoklaks

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia or leukem* or leucaemia or leucaem* or leukaemia or leukaem*	9 363
#2	lymphocytic and #1	1 215
#3	#2 and chronic	932
#4	#3 or CLL or "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"	1 117
#5	(Search economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or cost benefit or cost-consequences or cost consequences or cost-minimisation or cost minimization or cost minimization or cost-minimization or cost-effectiveness or cost effectiveness or cost-utility or cost utility or cost analysis) or Model	117 015
#6	venetoclax	50
#7	#4 and #5 and #6	7
Data przeszukania: 23 maja 2017		

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane dla przyjętej w niniejszej analizie interwencji odnaleziono 7 pozycji, z których żadnej nie włączono do dalszej analizy na podstawie tytułów i abstraktów.

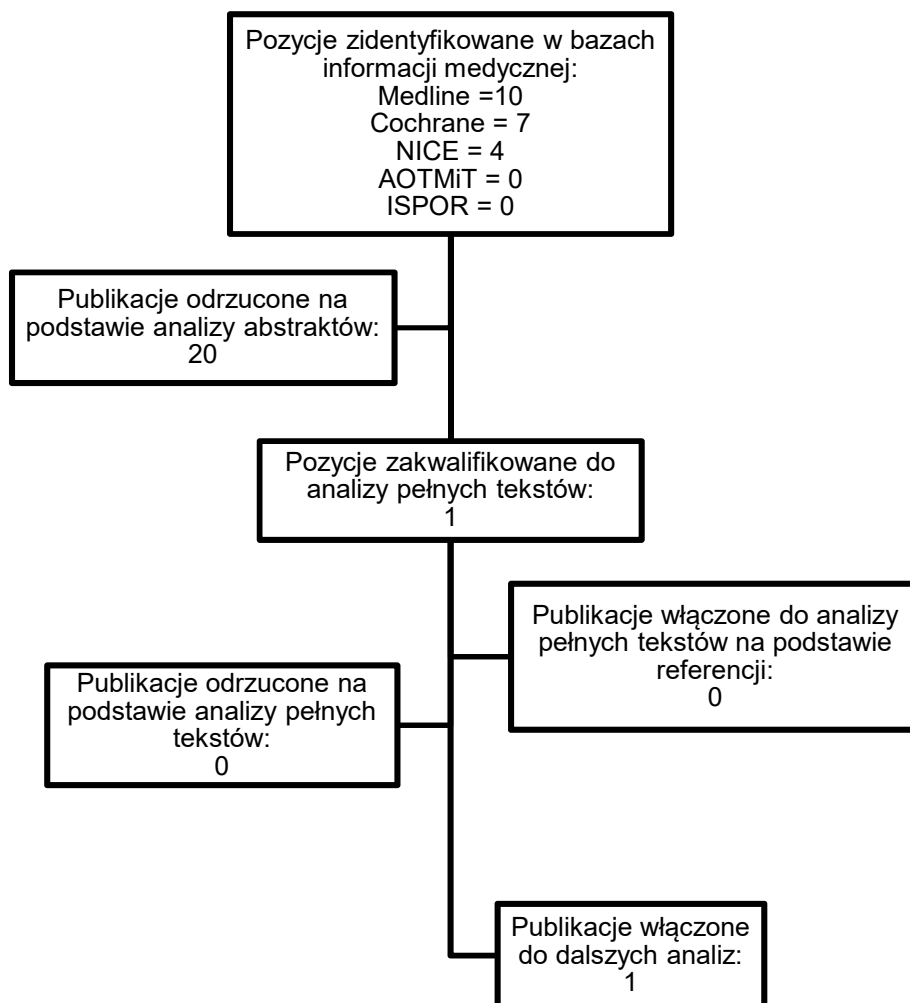
Dodatkowo wykonano także przeszukanie niesystematyczne analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji w innych bazach (Tabela 77). Jedynie na stronie brytyjskiej agencji NICE odnaleziono 3 pozycje, z których 1 włączono do analizy na podstawie analizy pełnych tekstów [53].

Tabela 77.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	venetoclax	4	0	0
Data przeszukania: 23 maja 2017				

Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji – przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 7).

Rysunek 7.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline). Wyszukiwano publikacje dotyczące oceny jakości życia pacjentów z PBL. Uwzględniano również analizy ekonomiczne, dla których możliwe było ustalenie pierwotnego źródła wykorzystanych wartości użyteczności. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji oraz strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 78, Tabela 79).

Tabela 78.

Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z PBL

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja dorosłych ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu (stan wolny od progresji, przeżycie po progresji, zdarzenia niepożądane); • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 79.

Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*	304 634
#2	lymphocytic	577 187
#3	chronic	1 153 844
#4	#1 AND #2 AND #3	25 851
#5	CLL	12 603
#6	#4 OR #5	27 290
#7	utility OR utilities OR quality of life OR QoL OR HRQOL OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ5D OR SF-36 OR SF-6D OR EORTC OR "EORTC QLQ-C30" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble"	458 065
#8	#6 AND #7	450
Data przeszukania: 23 maja 2017		

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 450 publikacje spełniające kryteria włączenia. W ramach analizy na podstawie abstraktów i tytułów odrzucono 411 publikacji. Spośród 39 pełnych tekstów włączonych do analizy oraz 1 dodatkowej publikacji odnalezionej na podstawie analizy referencji, do dalszej analizy zakwalifikowano 5 publikacji (Rysunek 8). Charakterystykę publikacji włączonych do analizy zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 80).

Rysunek 8.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia

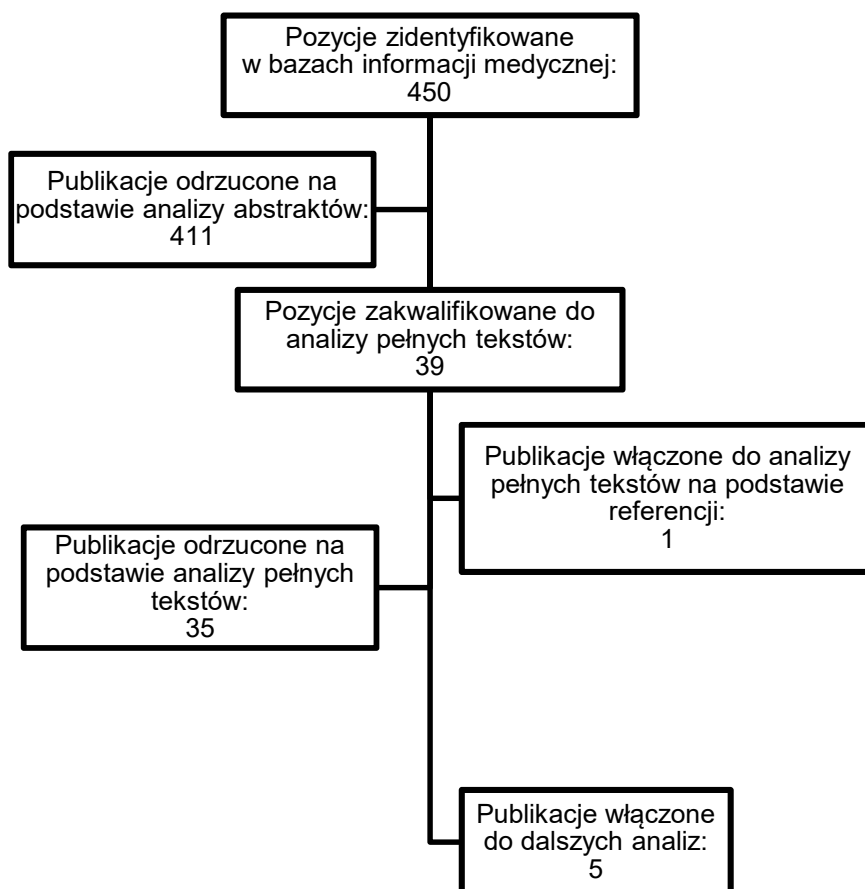


Tabela 80.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Beusterien 2010 [24]	n=89 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (Anglicy n=59, Szkoci n=30)	Standard Gamble	Całkowita odpowiedź	0,91	0,11
			Częściowa odpowiedź	0,84	0,14
			Brak zmiany	0,78	0,14
			Druga linia leczenia	0,71	0,17
			Brak zmiany + anemia (zdarzenie 3. - 4. stopnia)	0,69	0,18
			Stan po progresji	0,68	0,2
			Brak zmiany + gorączka (zdarzenie 3. - 4. stopnia)	0,67	0,17
			Trzecia linia leczenia	0,65	0,22
			Brak zmiany + zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (zdarzenie 3. - 4. stopnia)	0,58	0,19
			Hancock 2002 [37]	-	Mapowanie kwestionariusza. Wartości użyteczności zostały oszacowane przez autorów analizy w oparciu o wyniki badania Holzner 2001 [38]. Cel badania stanowiło porównanie kwestionariuszy jakości życia EORTC QLQ-C30 oraz FACT-G. Jakość życia została przeliczona na wartość użyteczność. Nie podano informacji na temat algorytmu mapującego.
Progresja	0,6	-			

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Kosmas 2015 [39]	100 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (39% mężczyzn, średni wiek 36,4 lata)	<i>Time Trade Off</i>	Stan wolny od progresji – brak terapii	0,82 (0,78; 0,85)	0,17
			Stan wolny od progresji – po drugiej linii leczenia, brak terapii	0,71 (0,66; 0,75)	0,23
			Stan wolny od progresji – pierwsza terapia (doustnie)	0,71 (0,67; 0,75)	0,20
			Stan wolny od progresji – pierwsza terapia (dożylnie)	0,67 (0,63; 0,71)	0,22
			Progresja po zakończeniu pierwszej linii leczenia (brak terapii)	0,66 (0,62; 0,71)	0,22
			Progresja po dwóch liniach leczenia	0,59 (0,55; 0,64)	0,23
			Stan wolny od progresji podczas drugiej linii leczenia	0,55 (0,50; 0,60)	0,25
			Stan wolny od progresji podczas pierwszej terapii i zwiększona liczba hospitalizacji (o co najmniej 1 na cykl)	0,55 (0,50; 0,61)	0,26
			Nasilenie objawów choroby po co najmniej trzech liniach leczenia	0,42 (0,37; 0,47)	0,25
Muller 2016 [40]	-	Mapowanie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do EQ-5D z użyciem brytyjskiej taryfy. Celem oszacowania wartości użyteczności autorzy publikacji zastosowali algorytm Kim 2012 [41] do wyników badania Hallek 2010 [54]. Wartości oryginalnie przedstawiono w postaci lat życia, skorygowanych o jakość na cyklu (28 dni).	Stan wolny od progresji	0,0670 (0,0661; 0,0679)	-
			Progresja	0,0650 (0,0642; 0,0659)	-
	-	Jakość życia przeskalowana do roku życia skorygowanego o jakość (obliczenia własne)	Stan wolny od progresji	0,874 (0,862; 0,886)	-
			Progresja	0,848 (0,837; 0,860)	-

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Tolley 2013 [25]	110 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (50% mężczyzn, 41% w wieku 31-50)	<i>Time Trade Off</i>	Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie	0,671 (0,627; 0,715)	0,236
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + trombocytopenia	0,563 (0,516; 0,610)	0,108
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + neutropenia bez infekcji	0,508 (0,464; 0,551)	0,163
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,476 (0,432; 0,519)	0,195
			Stan wolny od progresji bez odpowiedzi na leczenie	0,394 (0,353; 0,435)	0,219
			Stan wolny od progresji bez odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,333 (0,294; 0,372)	0,061
			Progresja choroby	0,214 (0,180; 0,247)	0,180

Ostatecznie 32 pozycje zostały odrzucone. Powód odrzucenia poszczególnych publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 81).

Tabela 81.
Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Powód odrzucenia
Aaronson 2011 [55]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Adena 2014 [56]	CUA, użyteczności na podstawie Wild 2006 dla chłoniaka grudkowego
Becker 2016 [57]	CUA, użyteczności na podstawie Kosmas 2015 [39]
Blommestein 2016 [58]	CUA, użyteczności na podstawie Kosmas 2015 [39]
Casado 2011 [59]	CUA, użyteczności na podstawie Hancock 2002 [37]
Casado 2016 [60]	CUA, użyteczności na podstawie Kosmas 2015 [39]
Dretzke 2010 [61]	CUA, użyteczności na podstawie Hancock 2002 [37]
Efficace 2008 [62]	Brak informacji o jakości życia pacjentów
Else 2008 [63]	Brak możliwości implementacji danych w modelu
Else 2012 [64]	Brak możliwości implementacji danych w modelu
Frey 2016 [65]	Przegląd systematyczny - brak adekwatnych publikacji w referencjach
Hillmen 2016 [66]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Holtzer-Goor 2015 [67]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Holzner 2004 [68]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Hornberger 2012 [69]	CUA, użyteczności na podstawie Beusterien 2010 [24]
Kongnakorn 2014 [70]	CUA, użyteczności na podstawie Hancock 2002 [37]
Kutsch 2016 [71]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Levin 2007 [72]	Brak informacji o jakości życia pacjentów
Levin 2007 [73]	Brak informacji o jakości życia pacjentów
Main 2010 [74]	CUA, użyteczności na podstawie Hancock 2002 [37]
Mandrik 2015 [75]	CUA, użyteczności na podstawie Beusterien 2010 [24]
Molica 2005 [76]	Brak informacji o jakości życia pacjentów
Naik 2016 [77]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Olszewski 2016 [78]	Brak informacji o jakości życia pacjentów
Pashos 2013 [79]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Paquete 2017 [80]	CUA, użyteczności na podstawie Kosmas 2015 [39]
Robak 2017 [81]	Brak wartości użyteczności
Scott 2007 [82]	CUA, użyteczności nieadekwatne do stanów określonych w modelu
Shanafelt 2007 [83]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Shanafelt 2009 [84]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Stephens 2005 [85]	Użyteczności nieadekwatne do stanów w modelu
Thompson 2016 [86]	Brak informacji o jakości życia pacjentów
van den Broek 2015 [87]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu

Publikacja	Powód odrzucenia
Woods 2012 [88]	CUA, użyteczności na podstawie Beusterien 2010 [24]
Zent 2012 [89]	Brak informacji o jakości życia pacjentów

A.2. Parametry modelu

Tabela 82.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Par1	Par2	Zakres zmienności	Opis
Discount rate of costs	0,050	-	-	-	-	-	Roczna stopa dyskontowa kosztów
Discount rate of outcomes	0,035	-	-	-	-	-	Roczna stopa dyskontowa efektów zdrowotnych
Starting age	65,7	1,663	Normalny	-	-	62,441 – 68,959	Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia
Proportion male	0,732	0,055	Beta	46,116	16,884	0,617 – 0,833	Odsetek mężczyzn
Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych							
Anaemia	20,30%	5,03%	Beta	12,79	50,21	11,40% – 30,98%	Anemia w terapii VEN
Febrile Neutropenia	9,40%	3,65%	Beta	5,92	57,08	3,56% – 17,66%	Gorączka neutropeniczna w terapii VEN
Hyperglycaemia	7,80%	3,35%	Beta	4,91	58,09	2,59% – 15,52%	Hiperglikemia w terapii VEN
Hypophosphatemia	6,30%	3,04%	Beta	3,97	59,03	1,76% – 13,43%	Hipofosfatemia w terapii VEN
Neutropenia	31,30%	5,80%	Beta	19,72	43,28	20,55% – 43,17%	Neutropenia w terapii VEN
Pneumonia	9,40%	3,65%	Beta	5,92	57,08	3,56% – 17,66%	Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia) w terapii VEN
Thrombocytopenia	14,10%	4,35%	Beta	8,88	54,12	6,73% – 23,62%	Trombocytopenia w terapii VEN

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Par1	Par2	Zakres zmienności	Opis
Parametry kosztowe							
Venetoclax price per package	Bez RSS: 28 242,54 Z uwzgl. RSS: 24 288,59	-	-	-	-	-	Cena hurtowa wenetoklaksu za opakowanie 11 200 mg
Venetoclax: Drug programme monitoring	59,090	5,909	Gamma	100,000	0,591	48,078 - 71,220	Koszt monitorowania leczenia wenetoklaksem
BSC: monitoring	0,000	0,000	Gamma	-	-	-	Koszt monitorowania leczenie w przypadku opieki standardowej
Terminal care cost	6117,039	611,704	Gamma	100,000	61,170	4977,067 - 7372,802	Koszty opieki terminalnej
Administration costs multiplier	1,000	0,100	Gamma	100,000	0,010	0,814 - 1,205	Koszty podania leków (jeden mnożnik dla kosztów podania w ramach leczenia szpitalnego)
Qualification cost	1377,690	137,769	Gamma	100,000	13,777	1120,944 - 1660,515	Koszty kwalifikacji
One-off cost: Anaemia	2253,773	225,377	Gamma	100,000	22,538	SD=10% wart. średniej	Koszt zdarzenia: anemia
One-off cost: Febrile Neutropenia	2503,473	250,347	Gamma	100,000	25,035	SD=10% wart. średniej	Koszt zdarzenia: gorączka neutropeniczna
One-off cost: Hyperglycemia	2763,400	276,340	Gamma	100,000	27,634	SD=10% wart. średniej	Koszt zdarzenia: hiperglikemia
One-off cost: Hypophosphatemia	2832,800	283,280	Gamma	100,000	28,328	SD=10% wart. średniej	Koszt zdarzenia: hipofosfatemia
One-off cost: Neutropenia	2378,855	237,885	Gamma	100,000	23,789	SD=10% wart. średniej	Koszt zdarzenia: neutropenia
One-off cost: Pneumonia	1721,580	172,158	Gamma	100,000	17,216	SD=10% wart. średniej	Koszt zdarzenia: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)
One-off cost: Thrombocytopenia	2178,207	217,821	Gamma	100,000	21,782	SD=10% wart. średniej	Koszt zdarzenia: trombocytopenia

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Par1	Par2	Zakres zmienności	Opis
Użyteczności stanu zdrowia							
Utility: progression free	0,859	0,014	Beta	527,602	86,485	0,831 – 0,886	Użyteczność w stanie wolnym od progresji
Utility: post-progression	0,680	0,021	Beta	334,848	157,576	0,638 - 0,720	Użyteczność w stanie przeżycia po progresji choroby
Disutility: Anaemia	0,090	0,024	Beta	12,526	126,649	0,048 – 0,143	Obniżenie użyteczności: anemia
Disutility: Febrile Neutropenia	0,163	0,032	Beta	22,152	113,750	0,106 – 0,229	Obniżenie użyteczności: gorączka neutropeniczna
Disutility: Hyperglycemia	0,145	0,029	Beta	21,125	124,768	0,093 – 0,206	Obniżenie użyteczności: hiperglikemia
Disutility: Hypophosphatemia	0,145	0,029	Beta	21,125	124,768	0,093 – 0,206	Obniżenie użyteczności: hipofosfatemia
Disutility: Neutropenia	0,163	0,032	Beta	22,152	113,750	0,106 – 0,229	Obniżenie użyteczności: neutropenia
Disutility: Pneumonia	0,200	0,025	Beta	50,931	203,724	0,153 – 0,251	Obniżenie użyteczności: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)
Disutility: Thrombocytopenia	0,108	0,033	Beta	9,534	78,747	0,053 – 0,180	Obniżenie użyteczności: trombocytopenia
Anaemia	0,044	-	-	-	-	-	Czas trwania zdarzenia: anemia
Febrile Neutropenia	0,020	-	-	-	-	-	Czas trwania zdarzenia: gorączka neutropeniczna
Hyperglycemia	0,041	-	-	-	-	-	Czas trwania zdarzenia: hiperglikemia
Hypophosphatemia	0,041	-	-	-	-	-	Czas trwania zdarzenia: hipofosfatemia

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Par1	Par2	Zakres zmienności	Opis
Neutropenia	0,041	-	-	-	-	-	Czas trwania zdarzenia: neutropenia
Pneumonia	0,038	-	-	-	-	-	Czas trwania zdarzenia: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)
Thrombocytopenia	0,064	-	-	-	-	-	Czas trwania zdarzenia: trombocytopenia
Parametryzacje krzywych przeżycia							
VEN post-BCRi PFS Exponential	0,000923	0,000248	Normalny	0,000923	0,000248	0,00049-0,00151	Parametr rozkładu wykładniczego krzywej PFS dla wenetoklaksu
VEN post-BCRi OS Exponential	0,000278	0,000105	Normalny	0,000923	0,000248	0,000133-0,000584	Parametr rozkładu wykładniczego krzywej PFS dla wenetoklaksu
BSC OS Log-logistic	11,662	0,285	Dwuwymiarowy rozkład normalny	Średnia i wariancja na podstawie średniej wartości parametrów i SE, korelacja: -0,783	-	-	Parametry rozkładu krzywej OS dla BSC
	0,805	0,012			-		

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 83.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2017 TA10077[53]	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z PBL z del17p lub mTP53 nieodpowiedni do zastosowania BCRi z del17p lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi 	VEN vs BSC VEN vs PC	CUA	Horyzont czasowy: dożywni (20 lat) Długość cyklu: 28 dni	Wielka Brytania perspektywa płatnika publicznego	Populacja z del17p lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi VEN: QALY=3,079; LYG=4,620 (niezdyskontowane), BSC: QALY=0,677; LYG=0,950 (niezdyskontowane); całkowite koszty: £ 22 559 PC: QALY=0,659; LYG=1,124 (niezdyskontowane); całkowite koszty: £ 6 039	3,5% dla kosztów i efektów

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						Populacja bez del17p lub mTP53 po niepowodzeniu zarówno BCRI jak i immunochemioterapii VEN: QALY=4,772; LYG=7,686 (niezdyskontowane) BSC: QALY=1,243; LYG=1,800 (niezdyskontowane); całkowite koszty: £ 26 262 PC: QALY=0,659; LYG=1,124 (niezdyskontowane); całkowite koszty: £ 6 039	

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące: RTX lub RTX + HDMP, PC – opieka paliatywna rozumiana jako brak aktywnego leczenia

A.4. Leki uwzględnione w analizie

Tabela 84.
Opakowania preparatów uwzględnionych w analizie znajdujących się w katalogu chemioterapii – czynnik G-CSF

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż dawek 01.2016-12.2016	Kwota refundacji 01.2016-12.2016
1045.0 Czynniki stymulujące granulopoezę					
Accofil	1 amp.-strz.	5055565713846	105,09 zł	16 824	18 630,27 zł
Accofil	5 amp.-strz.	5055565713860	525,47 zł	34 664	7 204,67 zł
Accofil	5 amp.-strz.	5055565713877	840,75 zł	37 500	19 848,42 zł
Accofil	7 amp.-strz.	5055565726068	691,74 zł	0	0,00 zł
Accofil	7 amp.-strz.	5055565726075	1 088,64 zł	336	228,16 zł
Accofil	1 amp.-strz.	5055565713853	168,15 zł	51 648	35 837,43 zł
Grastofil	5 amp.-strz.	5909991102555	680,40 zł	0	0,00 zł
Grastofil	1 amp.-strz.	5909991102500	92,33 zł	0	0,00 zł
Grastofil	5 amp.-strz.	5909991102531	420,48 zł	0	0,00 zł
Grastofil	1 amp.-strz.	5909991102548	147,74 zł	0	0,00 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż dawek 01.2016-12.2016	Kwota refundacji 01.2016-12.2016
Neupogen	5 fiol. a 1 ml	5909990312214	525,47 zł	78 356	302 877,97 zł
Neupogen	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830510	105,09 zł	110 017	431 320,60 zł
Neupogen	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830619	168,15 zł	203 847	785 826,47 zł
Nivestim	5 amp.-strz. po 0,5ml	5909990904778	403,99 zł	208 883	387 454,57 zł
Nivestim	5 amp.-strz. á 0,2 ml	5909990904747	195,05 zł	2 369	9 330,53 zł
Nivestim	5 amp.-strz. po 0,5ml	5909990904808	646,38 zł	327 528	783 232,49 zł
Tevagrastim	10 amp.-strz.	5909990739462	1 279,15 zł	0	0,00 zł
Tevagrastim	5 amp.-strz.	5909990739455	632,77 zł	3 072	412,96 zł
Tevagrastim	10 amp.-strz.	5909990739400	794,93 zł	0	0,00 zł
Tevagrastim	5 amp.-strz.	5909990739394	391,23 zł	0	0,00 zł
Tevagrastim	1 amp.-strzyk.	5909990739448	160,93 zł	589 436	242 385,34 zł
Tevagrastim	1 amp.-strzyk.	5909990739387	97,19 zł	212 907	76 958,21 zł
Zarzio	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687800	168,15 zł	1 191 223	461 786,67 zł
Zarzio	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687763	101,86 zł	334 957	137 686,30 zł
Lonquex	1 amp.-strz.a 0,6 ml	5909991072469	2 452,19 zł	1 488	2 942 308,21 zł
Neulasta	1 amp.-strz.a 0,6ml	5909990007523	2 452,19 zł	10 152	26 58 850,61 zł