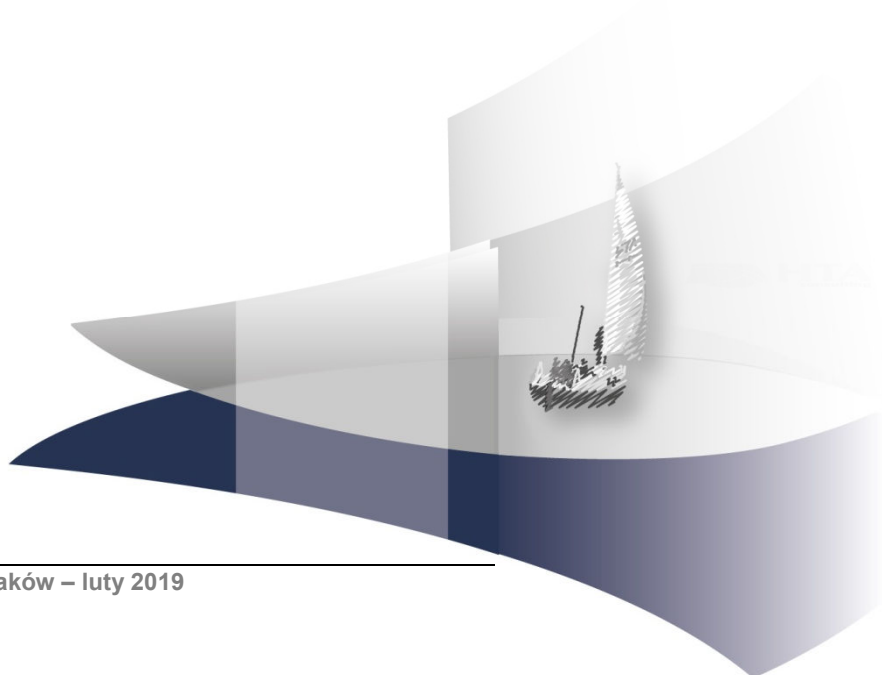


ANALIZA EKONOMICZNA

IBRUTYNIB (IMBRUVICA®) W TERAPII PACJENTÓW Z OPORNOŚCIĄ LUB SZYBKĄ WZNOWĄ PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ PO UPRZEDNIO ZASTOSOWANYM LECZENIU SYSTEMOWYM

Wersja 2.0



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: 29 czerwca 2018

W dniu 25 lutego 2019 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparator	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	17
2. METODYKA	19
2.1. Technika analityczna.....	19
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	21
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	25
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	25
2.7. Efekty zdrowotne.....	26
2.8. Koszty.....	26
2.9. [REDAKCE]	26
2.10. Dyskontowanie	27
2.11. Korekta połowy cyklu	27
2.12. Próg opłacalności	27
2.13. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji.....	30
3.2. Efektywność interwencji.....	30
3.2.1. Ibrutinib	31
3.2.2. IBR vs SOC – porównanie pośrednie.....	37
3.2.3. Podsumowanie	39
3.3. Czas trwania terapii.....	40
3.3.1. Ibrutinib	40
3.3.2. SOC	43

3.4.	Odpowiedź na leczenie	44
3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	44
3.6.	Kolejna linia leczenia.....	45
3.7.	Śmiertelność ogólna.....	46
3.8.	Użyteczności stanów zdrowia	47
3.8.1.	Przegląd systematyczny	47
3.8.2.	Dane z badania RESONATE	50
3.8.3.	Podsumowanie	51
3.9.	Koszty.....	53
3.9.1.	Koszty programu lekowego.....	53
3.9.2.	Koszt schematów chemioterapii.....	54
3.9.3.	Koszty jednostkowe	61
3.9.4.	Koszty monitorowania terapii	65
3.9.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	67
3.9.6.	Koszt kolejnej linii leczenia.....	72
3.9.7.	Koszt opieki terminalnej	74
4.	WYNIKI	76
4.1.	Wyniki zdrowotne	76
4.2.	Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ.....	76
■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	76
■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	77
4.2.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	79
4.3.	Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent	81
■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	81
■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	83
4.3.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	84
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	88
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	88
5.2.	Wyniki.....	90
5.2.1.	Perspektywa NFZ.....	90
■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	92
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	95
6.	WALIDACJA.....	96
6.1.	Walidacja wewnętrzna	96
6.2.	Walidacja konwergencji.....	96

6.3. Walidacja zewnętrzna	99
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	101
8. OGRANICZENIA.....	102
9. DYSKUSJA	104
10. BIBLIOGRAFIA	106
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	110
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	114
ANEKS A.....	117
A.1.1. Analizy ekonomiczne	117
A.1.2. Użyteczności.....	119
A.2. Koszty monitorowania terapii – obliczenia	121
A.2.1. IBR.....	121
A.2.2. SOC	122
A.2.3. Po progresji – kolejna linia	124
A.2.4. Po progresji – BSC.....	125
A.3. Wyniki ankiety wśród ekspertów	125
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	130
A.5. Odniesienie do uwag AOTMiT w ramach oceny poprzedniej analizy CUA	134

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
BEND	Bendamustyna
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCR-lite	Schemat terapeutyczny złożony z kladrybiny w zredukowanej dawce, cyklofosfamidu i rytuksumabu
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CLB	Chlorambucyl
CHOP	Schemat terapeutyczny złożony z cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrykstyny i prednizolonu
CIT	Chemoimmunoterapia (<i>Chemoimmunotherapy</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
COP	Schemat terapeutyczny złożony z cyklofosfamidu, winkrykstyny i prednizolonu
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DARE	Baza danych DARE (<i>The Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
Del(17p)	Delecja 17p

EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FCR-lite	Schemat terapeutyczny złożony z fludarabiny w zredukowanej dawce, cyklofosfamidu i rytuksumabu
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High Dose Methylprednisolone</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
IBR	Ibrutinib
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne (<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OFA	Ofatumumab
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)

R-CD Schemat terapeutyczny złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu i deksametazonu

R-CHOP Schemat terapeutyczny złożony z rytuksymau, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizolonu

R-CVP Schemat terapeutyczny złożony z rytuksymau, cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizolonu

■ [REDACTED]

RTX Rytuksymab
(*Rituximab*)

SOC Terapia standardowa
(*Standard of Care*)

SG Metoda loterii
(*Standard Gamble*)

SMC Szkockie Konsorcjum Medyczne
(*Scottish Medicine Consortium*)

TTO Metoda handlowania czasem
(*Time Trade-Off*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ibrutinibu (IBR, Imbruvica®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *ang. chronic lymphocytic leukemia*), w wieku powyżej 18 r.ż. w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delekcji 17p (del(17p)) i/lub mutacji w genie TP53.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii IBR oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty CD-20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia CIT, z wyłączeniem pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, czyli pacjentów, dla których lek Imbruvica® jest obecnie refundowany.

Ibrutinib porównano z terapią standardową (SOC, *ang. standard of care*). Częstość stosowanych schematów składających się na terapię standardową określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 30-letnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu 4-tygodniowego. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, użyteczności, tablice trwania życia oraz zmodyfikowano model w celu uwzględnienia polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych interwencji.

Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących IBR z

komparatorem, analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego metodą Buchera przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej.

Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych dotyczące zużycia zasobów z ramienia leczenia pacjentów z CLL. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury oraz wyników z badania klinicznego RESONATE.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Kosztami różnicującymi wyniki uzyskane z obu założonych w analizie perspektyw są koszty deksametazonu (w ramach SOC), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *ang. granulocyte colony-stimulating factor*).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz ceny progowe dla IBR. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 134 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. [REDACTED]

■ Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej [REDACTED] terapia z zastosowaniem IBR jest opłacalna w porównaniu z aktualnie stosowaną praktyką kliniczną, tj. terapią standardową.

Aktualnie w Polsce, pacjenci z szybkim nawrotem lub opornością po CIT nie mają dostępu do skutecznych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie remisji choroby, co potwierdzają także opinie ekspertów oraz wytyczne

praktyki klinicznej i obecna sytuacja refundacyjna w Polsce. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii CLL. Ibrutinib, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ibrutynibu (IBR, Imbruvica®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u chorych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *ang. chronic lymphocytic leukemia*), w wieku powyżej 18 r.ż. w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delecji 17p (del(17p)) i/lub mutacji w genie TP53.

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

Populacja

Populację docelową pacjentów stanowią chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Interwencja

Monoterapia ibrutinibem w dawce 420 mg na dobę.

Komparatory

Terapia standardowa (SOC, *ang. standard of care*).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY, *Life Years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją WHO białaczki limfocytowe zaliczane są do grupy chorób limfoproliferacyjnych (procesy nowotworowe wywodzą się z tkanki chłonnej) [1].

Przewlekła białaczka limfocytowa (kod ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego dotycząca limfocytów B. Jej istotą jest gromadzenie się nieprawidłowych limfocytów B (komórek białaczki) we krwi, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, wątrobie i innych kluczowych organach, w efekcie czego powstawanie prawidłowych komórek limfatycznych, czerwonych krwinek oraz płytek krwi jest zaburzone. Upośledzenie pracy ww. narządów w konsekwencji prowadzi do osłabienia układu immunologicznego oraz krwiotwórczego. CLL charakteryzuje się obecnością limfocytów B w liczbie $\geq 5 \times 10^9/l$ krwi obwodowej, klonalnością krążących limfocytów B potwierdzoną cytometrią przepływową oraz charakterystycznym obrazem komórek białaczki w rozmazie krwi [1].

Zgodnie z definicją WHO z 2008 roku rozpoznanie CLL można było potwierdzić obecnością monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej o wartości $> 5 \times 10^9/l$ lub, niezależnie od wysokości limfocytozy, obecnością cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. Zgodnie z aktualizacją do wytycznych WHO z 2016 roku, diagnoza CLL nie może być oparta jedynie na podstawie obecności cytopenii lub objawów związanych z chorobą. Konieczne jest potwierdzenie limfocytozy B-komórkowej o wartości $> 5 \times 10^9/l$ [1].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01XE27 [1].

Mechanizm działania

Ibrutinib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym chłoniaka z komórek płaszczka, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutinib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro* [1].

Wskazania do stosowania

- Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.
- Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.
- Produkt IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii [1].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA [1].

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Imbruvica® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 21 października 2014 roku [1].

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Imbruvica® jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku. Lek jest refundowany w ramach programu lekowego „B.92. Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową” (ICD 10: C91.1) [1].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem ibrutinibu jest Imbruvica®, którego wytwórcą jest Janssen-Cilag International N.V [1].

1.4. Komparator

- Terapia standardowa (SOC, ang. *standard of care*).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez ibrutinib. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Dla pacjentów bez obecności del(17p)/mutacji TP53, u których wystąpił szybki nawrót (do 24 mies.) lub oporność na zastosowane leczenie, wytyczne [2–4] w pierwszej kolejności zalecają stosowanie nowych terapii celowanych, tj. inhibitorów limfocytów B, do których poza ibrutinibem, należą także idelalazyb (stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem) i wenetoklaks. Jednakże leki te nie są obecnie refundowane w Polsce, przez co nie stanowią komparatorów dla ibrutinibu [1].

W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii, wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie szeregu różnych terapii obejmujących chemioterapię oraz immunochemioterapię, w tym np. schemat FCR-lite, a także leczenie obejmujące bendamustynę, wysokie dawki metyloprednizolonu czy chlorambucyl podawane w skojarzeniu z rytuksymabem [1].

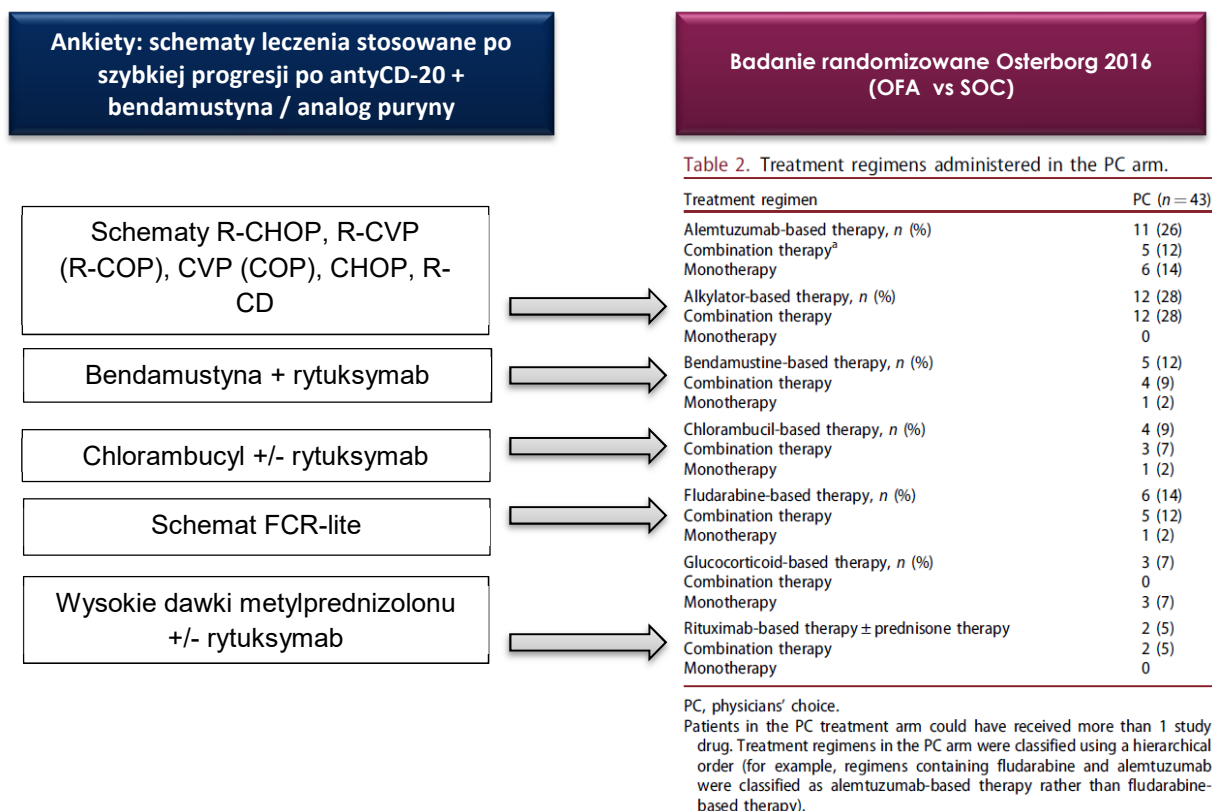
W toku prac nad raportem HTA przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych, którego wyniki wskazują, iż obecnie w Polsce u pacjentów z CLL bez del(17p) z opornością lub

szybkim nawrotem po terapii opartej na przeciwciele anty-CD20 skojarzonym z analogiem puryny lub bendamustyną stosowane są różnorodne schematy chemioterapii i immunochemioterapii, a wybór konkretnego schematu uzależniony jest m.in. do stanu zdrowia pacjenta oraz uprzednio przebytego leczenia. Wyniki przeprowadzonych ankiet wskazują, iż niemożliwe jest wskazanie jednego czy kilku wiodących schematów leczenia CLL aktualnie stosowanych w Polsce, zatem standardem postępowania w Polsce – a zarazem komparatorem dla ibrutinibu – jest klasyczna terapia (SOC, ang. *standard of care*) rozumiana jako przekrój różnego rodzaju schematów chemioterapii i immunochemioterapii aktualnie refundowanych w Polsce w omawianym wskazaniu [1].

Należy zwrócić uwagę, że żaden z dostępnych schematów chemioterapii lub chemoimmunoterapii stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce nie posiada dowodów na skuteczność pochodzących z badań RCT, dlatego nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania ibrutinibu z poszczególnymi schematami traktowanymi oddzielnie. Istnieje natomiast badanie RCT (Osterborg 2016), w którym ofatumumab porównywano ze standardową terapią (SOC), w ramach której stosowano różnorodne schematy chemioterapii, w tym większość spośród tych które aktualnie zalecane są również przez polskie towarzystwa naukowe (PTHiT/PALG) i stosowane są przez polskich lekarzy. Szczegółowa analiza wskazuje, że grupa kontrolna (SOC) badania Osterborg 2016 odpowiada aktualnej praktyce klinicznej w Polsce (Rysunek 1). Tym samym istnieje możliwość porównania pośredniego IBR względem terapii standardowej odpowiadającej warunkom polskim [1].

Rysunek 1.

Zestawienie schematów stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej terapii ≥II linii CLL w Polsce z terapiami stosowanymi w ramach ramienia kontrolnego (SOC) z badania Osterborg 2016



W ramach niniejszej analizy częstość stosowania poszczególnych schematów określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.4.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących IBR z uwzględnionym w niniejszej analizie komparatorem. Dostępne źródła pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego między IBR a SOC, w ramach którego stwierdzono istotną statystycznie przewagę IBR nad terapią SOC w populacji ITT (*Intention To Treat*, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) w zakresie parametrów PFS: HR = 0,07 [0,04; 0,12], gdzie HR to hazard względny (*hazard ratio*) oraz OS: HR = 0,25 [0,12; 0,52]).

Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji wskazuje na przewagę IBR nad komparatorem. W ramach jedyne odnalezionego badania randomizowanego – RESONATE, stwierdzono istotne statystycznie różnice w populacji ITT w zakresie OS (HR = 0,37 [0,22; 0,62]) i PFS (HR = 0,13 [0,10; 0,18]) dla ibrutynibu i ofatumumabu (OFA), jednak OFA nie stanowi komparatora w ramach niniejszej analizy ze względu na brak refundacji w Polsce. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego można wnioskować, że skuteczność terapii IBR jest istotnie statystycznie lepsza od SOC.

W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *ang. cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż CUA nie ma miejsca. W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], analiza kosztów-efektywności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

Ze względu na brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio IBR z interwencjami obecnie refundowanymi zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7]. W konsekwencji w analizie oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, *ang. Cost-Utility Ratio*) i stosowne ceny progowe zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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 choroby 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 śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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 MZ [6], 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. 4).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie wykazanie wyższości leku nad uwzględnioną technologią opcjonalną (patrz rozdz. 1.5). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem MZ [6], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki CUR:

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem MZ, 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.

2.2. Struktura modelu

W ramach analizy przeprowadzono dostosowanie modelu ekonomicznego otrzymanego od Zamawiającego.

Model składa się z 3 stanów:

- bez progresji,
- progresja,
- zgon.

Taka struktura stanowi standardowy schemat w przypadku terapii onkologicznych i została uznana za właściwy również dla CLL przez NICE [8–10].

W ramach stanu „bez progresji” pacjenci leczeni byli zgodnie z krzywą czasu trwania terapii lub przez maksymalną liczbę cykli określoną dla danego schematu. Po zakończeniu leczenia pacjenci nie stosowali terapii do momentu progresji.

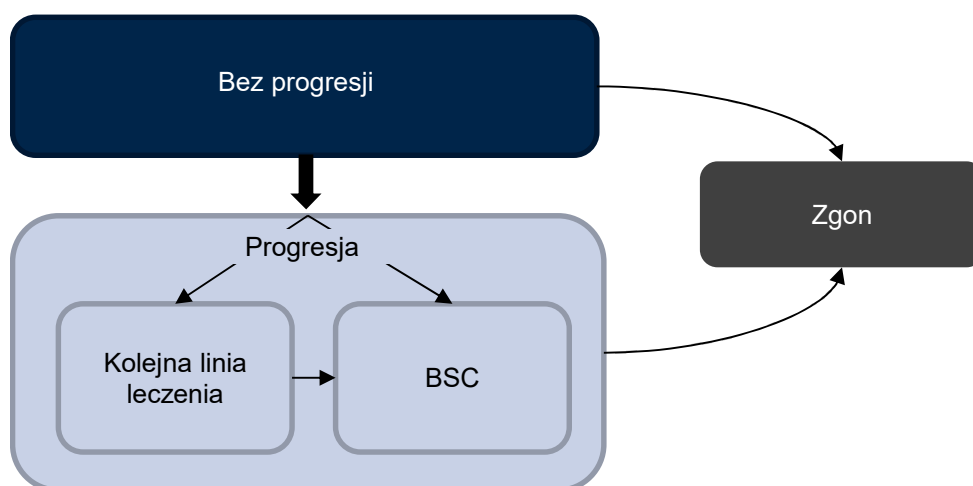
W stanie „progresja”, określony odsetek pacjentów otrzymywał kolejną linię terapii. Pozostali pacjenci otrzymywali najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, *ang. Best Supportive Care*) od momentu przejścia do stanu „progresja”. Pacjenci stosujący kolejną linię terapii w momencie kolejnej progresji również rozpoczynali leczenie podtrzymujące. BSC stosowane było do momentu zgonu lub końca horyzontu czasowego.

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

Koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) zostały przypisane do każdego stanu zdrowia. W modelu zastosowano cykle długości 4 tygodni, ze względu na 4-tygodniowe cykle terapii rozważanych w ramach SOC. Koszty monitorowania terapii w ramach stanu „bez progresji” przypisano z uwzględnieniem rozkładu pacjentów względem najwyższego uzyskanego poziomu odpowiedzi.

Poniżej zaprezentowano schemat modelu wykorzystanego w ramach niniejszej analizy (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową pacjentów stanowią chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej CLL w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego,
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność IBR oceniona została w porównaniu z terapią standardową (SOC).

Interwencje wchodzące w skład terapii standardowej określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych oraz oszacowania populacji docelowej. W wyniku przeprowadzonej ankiety otrzymano dane o możliwych schematach leczenia i ich częstości stosowania u pacjentów z populacji docelowej. Odpowiedzi otrzymano od 5 ekspertów, [REDACTED]

Udziały poszczególnych terapii określono w następujących krokach:

1. Uśredniono wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych w podziale na linie leczenia oraz schemat stosowany w poprzedniej linii, tj.:
 - a. oporność / szybki nawrót po zastosowaniu w poprzedniej linii CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20,
 - b. oporność / szybki nawrót po zastosowaniu w poprzedniej linii CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20.
2. Podzielono pacjentów z populacji docelowej (zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet [11]) na podgrupy zgodnie ze stosowaną obecnie linią leczenia oraz schematem stosowanym w poprzedniej linii.
3. Skompilowano dane o rozkładzie pacjentów w ramach populacji docelowej (punkt 2) z danymi o częstościach stosowania poszczególnych schematów (punkt 1).

Uśrednione dane dotyczące stosowania wskazanych schematów przedstawiono w tabeli poniżej ([REDACTED]). Szczegółowe wyniki ankiety zamieszczono w rozdz. A.2.

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

Ze względu na charakterystykę dostępnych danych o stosowanych schematach leczenia, podzielono populację docelową na pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością w zależności od linii leczenia. Liczby pacjentów w poszczególnych podgrupach zaczerpnięto z przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet [11] oszacowania liczebności populacji docelowej.

Pacjentów z opornością po CIT podzielono na dwie podgrupy: pacjenci z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20 oraz pacjentów z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20 z zachowaniem proporcji pomiędzy nimi, oszacowanych na podstawie danych z ankiet ([Redacted]).

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

W kolejnej tabeli zamieszczono oszacowany rozkład pacjentów z populacji docelowej w zależności od zastosowanego schematu w poprzedniej linii oraz od obecnej linii leczenia. ([REDACTED])

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

Następnie skompilowano dane o rozkładzie pacjentów w ramach populacji docelowej ([REDACTED]) z danymi o częstościach stosowania poszczególnych schematów ([REDACTED]). Ostatecznie, w analizie uwzględniono interwencje, które stosowane są u co najmniej 10% pacjentów.

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

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

Schematy dawkowania i czasy trwania terapii dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie programu lekowego B.92 [12] oraz odnalezionych publikacji. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.9.1.1 i 3.9.2.1.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Kosztami różnicującymi wyniki uzyskane z obu założonych w analizie perspektyw są koszty deksametazonu (w ramach SOC), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, *ang. Adverse Events*) oraz koszty czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *ang. granulocyte colony-stimulating factor*).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy czym horyzont dożywni utożsamiono z okresem 30 lat (początkowy wiek pacjentów w modelu wynosi 67 lat). Odsetek pacjentów leczonych IBR żyjących po 30 latach, zgodnie z modelowaniem, wynosi 1,8%. Odpowiedni odsetek dla komparatora wynosi 0%.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywni. 30-letni horyzont wydaje się wystarczający do uchwycenia kosztów i korzyści wynikających ze stosowania IBR i właściwego przeprowadzenia symulacji ścieżki leczenia pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością CLL po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym.

Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego przetestowano w ramach analizy wrażliwości przyjmując alternatywnie horyzont czasowy równy medianie przeżycia w ramieniu interwencji ocenianej, tj. [REDACTED].

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [13]. W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie (jedynie w celu określenia kosztów monitorowania terapii),
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2–3.6.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników badania klinicznego RESONATE oraz badań odnalezionych w wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. A.1.2.

2.8. Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (ocenianych w analizie),
- koszty monitorowania terapii,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszt opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.9.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa 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 4 tygodnie, a zatem jest względnie krótka, mimo to uwzględniono korektę połowy cyklu celem uzyskania bardziej rzeczywistych wyników.

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 134 514 zł [7, 14].

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 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 w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 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 pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 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, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów krzywych OS i PFS wykorzystano rozkład normalny z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky'ego w celu uwzględnienia korelacji między parametrami poszczególnych krzywych,
- dla odsetków (np. udziałów poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia), 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; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta.

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,
- krzywych OS i PFS dla IBR,
- użyteczności,
- maksymalnego czasu trwania leczenia schematem HDMP + RTX,
- odsetka pacjentów otrzymujących po progresji kolejną linię leczenia,
- koszt SOC (leków oraz podania).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 0.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe pacjentów określono na podstawie badania RESONATE [15] będącego głównym źródłem danych dot. efektywności IBR (por. rozdz. 3.2.1). Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Charakterystyki początkowe pacjentów

Parametr	Wartość
Wiek	67 lat
Odsetek mężczyzn	68%
Powierzchnia ciała	1,90 m ²

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dane dot. powierzchni ciała określone na podstawie polskich danych populacyjnych oszacowanych w ramach analizy ekonomicznej dla preparatu Zydelig® przedłożonej AOTMiT [16] (Tabela 7).

Tabela 7.
Powierzchnia ciała – dane uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	1,90 m ²	RESONATE [15]
Wariant minimalny	1,78 m ²	Analiza dla Zydelig® [16] – powierzchnia ciała kobiety
Wariant maksymalny	2,00 m ²	Analiza dla Zydelig® [16] – powierzchnia ciała mężczyzny

3.2. Efektywność interwencji

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących IBR z komparatorem uwzględnionym w analizie. Jednak, odnalezione dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego względem terapii standardowej.

W kolejnych rozdziałach opisano szczegółowo zastosowaną metodykę dla poszczególnych porównań.

3.2.1. Ibrutinib

W ramach analizy efektywności klinicznej zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność terapii IBR u pacjentów z oporną/nawrotową CLL – RESONATE [15]. Populacja docelowa niniejszej analizy stanowiła subpopulację badania RESONATE.

Z publikacji Byrd 2017 [15] zaczerpnięto krzywą dla PFS dla populacji z badania klinicznego (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, *ang. Intention To Treat*). Krzywą OS otrzymano od Zamawiającego. Nie uwzględniono krzywej z publikacji Byrd 2017, ponieważ odsetek przeżycia w chwili początkowej dla obu interwencji nie wynosił 100%, co sugeruje możliwe błędy na zamieszczonym w publikacji wykresie. Od Zamawiającego otrzymano również dane dla PFS i OS z zawężeniem populacji do pacjentów bez del(17p). W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane dla populacji bez del(17p), ponieważ pacjenci z del(17p) są już leczeni w ramach programu lekowego, zatem wnioskowane poszerzenie populacji refundacyjnej nie obejmuje tej grupy pacjentów. Przyjmując dane dla pacjentów bez del17p uwzględniamy subpopulację RESONATE, która jest szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy.

Zgodnie z wnioskami a analizy klinicznej, wyniki analizy w podgrupach wskazują, że korzyści z IBR odnoszą wszyscy pacjenci niezależnie od obecności delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, w tym również chorzy bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, u których następuje szybki nawrót po wcześniej stosowanej terapii lub oporność na stosowane wcześniej leczenie.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wykorzystano dopasowanie krzywych PFS i OS w oparciu o wyniki dla populacji ITT. Analiza ta uwzględnia dane dla większej liczby pacjentów, a jednocześnie jak wspomniano wyżej w ramach analizy w podgrupach w badaniu RESONATE nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w związku z występowaniem lub brakiem występowania del(17p). W związku z tym uprawnione jest wnioskowanie o skuteczności IBR u pacjentów z CLL bez del(17p) w oparciu o dane dla populacji ITT.

W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie czasowym analizy (30 lat) konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji krzywych raportowanych w badaniach. W tym celu do krzywych z badania RESONATE dopasowano krzywe parametryczne o rozkładzie: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym i log-logistycznym. Ocena dopasowania krzywych przeprowadzono w oparciu o kryterium informacyjne Akaikego (AIC, *ang. Akaike Information Criterion*) i bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, *ang. Bayesian Information Criterion*).

Ponadto brano pod uwagę wizualny przebieg krzywej względem danych z badania oraz przebieg krzywej w dalszym horyzoncie czasowym.

3.2.1.1. Przeżycie całkowite

Populacja bez del(17p) – analiza podstawowa

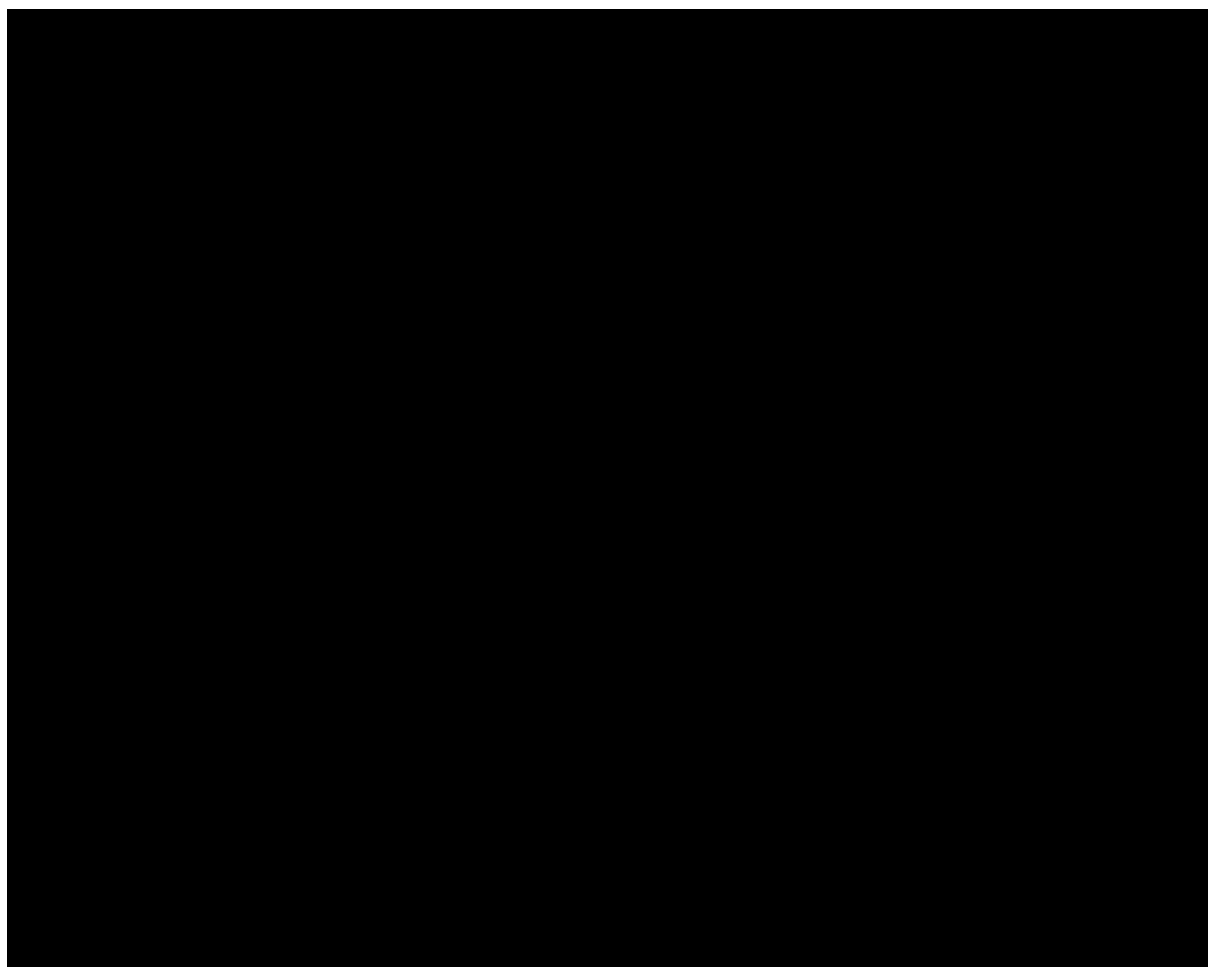
W poniższej tabeli zaprezentowano wartości współczynników AIC i BIC.

Tabela 8.
Wartości AIC i BIC dla OS – populacja bez del(17p)

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Weibulla	████	████
Gompertza	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe (Wykres 1).

Wykres 1.
Przeżycie całkowite dla IBR – populacja bez del(17p)



Współczynniki AIC i BIC sugerują wybór krzywej Weibulla jako najlepszego dopasowania. Biorąc pod uwagę dane dot. śmiertelności ogólnej (na podstawie danych GUS [17]) wiarygodnym sposobem ekstrapolacji krzywej OS jest modelowanie trzema krzywymi: wykładniczą, Weibulla oraz Gompertza (jedynie te krzywe znajdują się poniżej krzywej śmiertelności ogólnej w 30-letnim horyzoncie, a zatem dla pacjentów w wieku do 97 lat). W ramach analizy podstawowej przyjęto krzywą Weibulla, ponieważ jest najlepiej dopasowana do danych oraz znajduje się poniżej krzywej dla śmiertelności w populacji ogólnej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą wykładniczą jako drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą spośród krzywych wiarygodnych klinicznie.

Populacja ITT – analiza wrażliwości

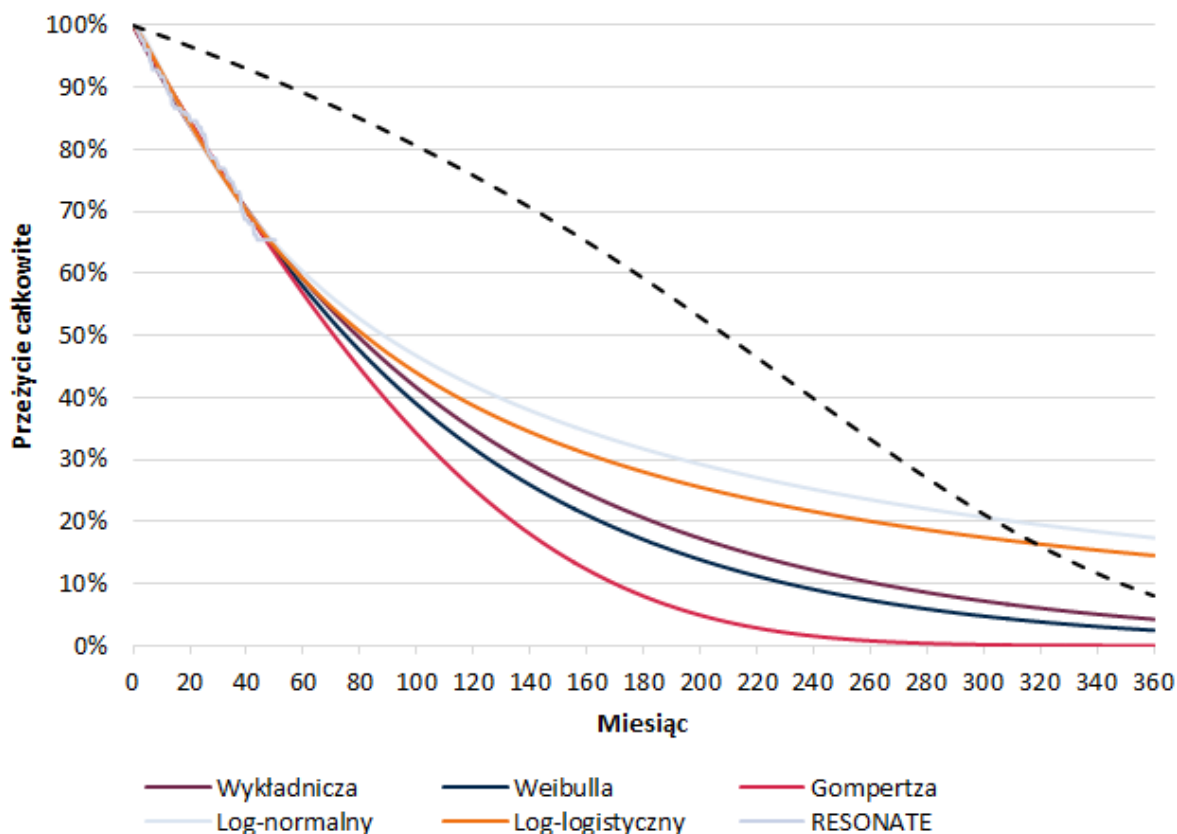
W poniższej tabeli zaprezentowano wartości współczynników AIC i BIC

Tabela 9.
Wartości AIC i BIC dla OS – populacja ITT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	-5298	-5289
Weibulla	-5438	-5424
Gompertza	-5029	-5015
Log-normalny	-4959	-4945
Log-logistyczny	-5262	-5247

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe (Wykres 2).

Wykres 2.
Przeżycie całkowite dla IBR – populacja ITT



Najlepsze dopasowanie na podstawie wartości współczynników AIC i BIC otrzymano dla krzywej Weibulla. Biorąc pod uwagę dane dot. śmiertelności ogólnej (na podstawie danych GUS [17]) wiarygodnym sposobem ekstrapolacji krzywej OS jest modelowanie trzema krzywymi: wykładniczą, Weibulla oraz Gompertza. W ramach analizy wrażliwości przyjęto krzywą Weibulla, ponieważ znajduje się poniżej krzywej dla śmiertelności w populacji ogólnej oraz jest najlepiej dopasowana do danych wśród krzywych wiarygodnych klinicznie.

3.2.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Populacja bez del(17p) – analiza podstawowa

W poniższej tabeli (Tabela 10) zaprezentowano wartości współczynników AIC i BIC

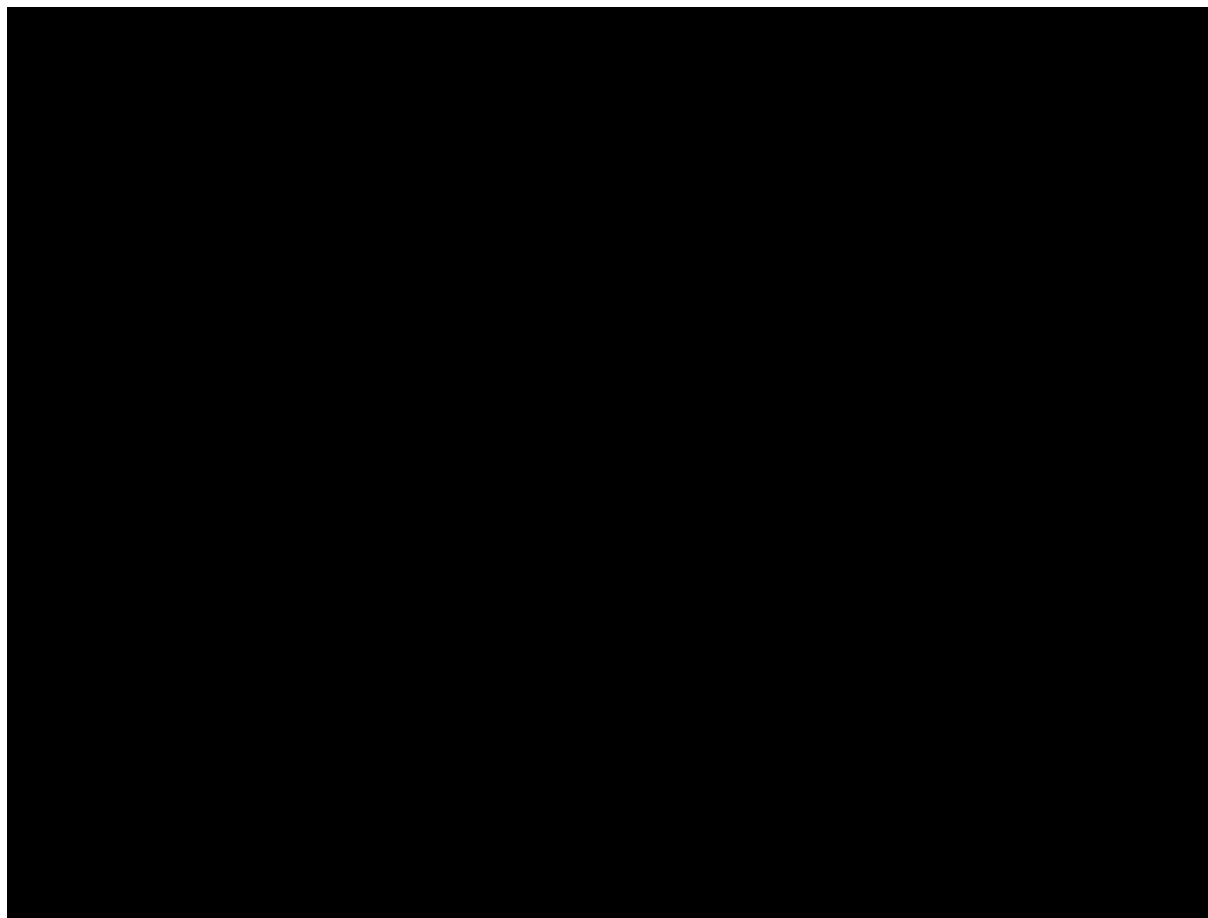
Tabela 10.
Wartości AIC i BIC dla PFS – populacja bez del(17p)

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	■	■
Weibulla	■	■
Gompertza	■	■

Rozkład	AIC	BIC
Log-normalny	■	■
Log-logistyczny	■	■

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe (Wykres 3).

Wykres 3.
Przeżycie wolne od progresji dla IBR – populacja bez del(17p)



Najlepsze dopasowanie na podstawie wartości współczynników AIC i BIC otrzymano dla krzywej log-normalnej, jednak krzywa ta znajduje się powyżej krzywej OS dopasowanej do danych z badania RESONATE (rozdz. 3.2.1.1). Jedynie dwie krzywe, wykładnicza oraz Weibulla, znajdują się poniżej krzywej OS. Biorąc pod uwagę współczynniki dopasowania, ekstrapolację krzywej PFS w ramach analizy podstawowej przeprowadzono z wykorzystaniem krzywej Weibulla. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono drugą spośród wiarygodnych klinicznie krzywych, tj. krzywą wykładniczą.

Populacja ITT – analiza wrażliwości

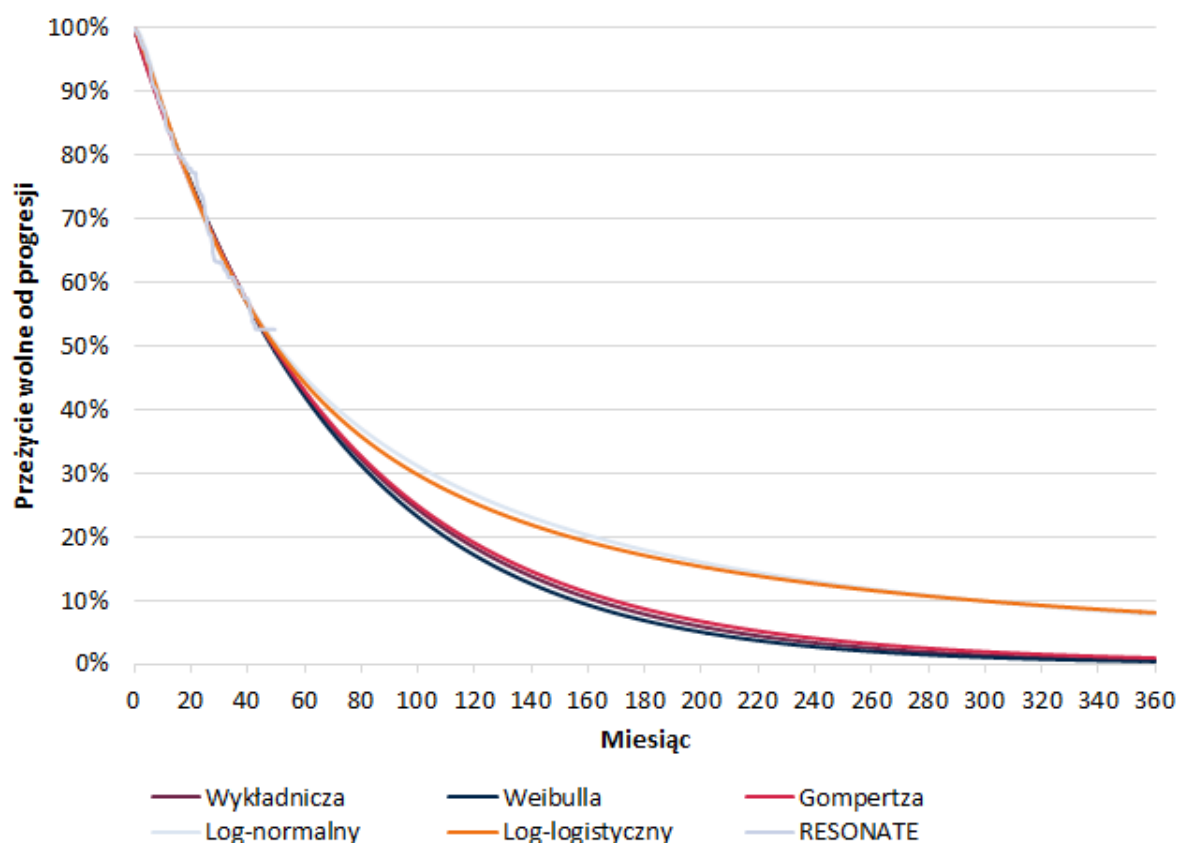
W poniższej tabeli (Tabela 11) zaprezentowano wartości współczynników AIC i BIC

Tabela 11.
Wartości AIC i BIC dla PFS – populacja ITT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	-3752	-3743
Weibulla	-3778	-3764
Gompertza	-3199	-3185
Log-normalny	-3739	-3726
Log-logistyczny	-3784	-3833

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe (Wykres 4).

Wykres 4.
Przeżycie wolne od progresji dla IBR – populacja ITT



Współczynniki AIC i BIC sugerują wybór krzywej log-logistycznej jako najlepszego dopasowania, jednak krzywa ta znajduje się powyżej krzywej OS dopasowanej do danych z badania RESONATE w populacji ITT (rozdz. 3.2.1.1). Trzy krzywe: wykładnicza Weibulla oraz Gompertza, znajdują się poniżej krzywej OS, biorąc pod uwagę współczynniki dopasowania, ekstrapolację krzywej PFS w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono z wykorzystaniem krzywej Weibulla.

3.2.2. IBR vs SOC – porównanie pośrednie

3.2.2.1. Przeżycie całkowite

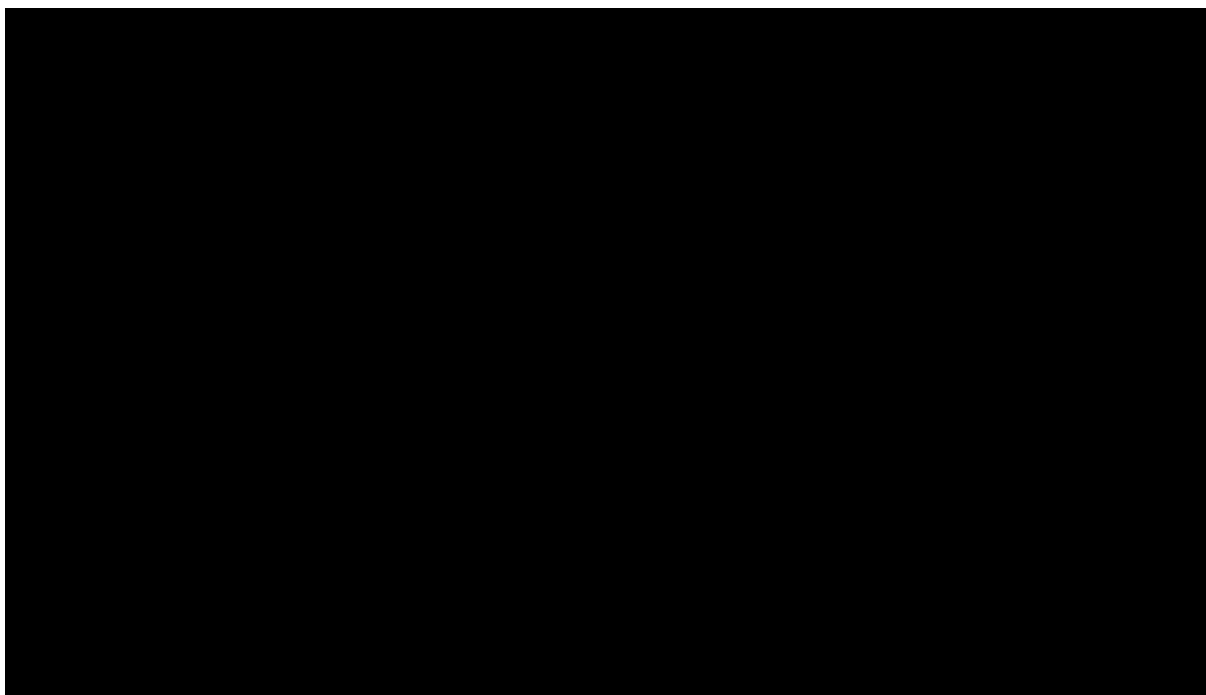
W ramach analizy klinicznej dokonano porównania pośredniego IBR z SOC z zastosowaniem metody Buchera z uwzględnieniem wspólnego komparatora (ofatumumabu, OFA) na podstawie badań randomizowanych RESONATE oraz Osterborg 2016 [18]. Na podstawie tego porównania przeprowadzono modelowanie w ramach analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli (Tabela 12) zestawiono współczynniki hazardu względnego wraz z przedziałami ufności z badań klinicznych oraz wynik porównania pośredniego IBR vs SOC. Ze względu na brak wyników dla OS w populacji pacjentów bez del(17p) w badaniu Osterborg 2016, porównanie pośrednie przeprowadzono dla populacji ogólnej z badania RESONATE oraz Osterborg 2016. W modelu wykorzystano krzywą OS dla IBR (zależnie od wariantu analizy uwzględniono krzywą dla populacji pacjentów bez del(17p) lub dla populacji ITT, por. rozdz. 3.2.1) i zastosowano do niej obliczony HR w celu wyznaczenia odpowiedniej krzywej dla SOC.

Tabela 12.
Przeżycie całkowite – HR – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC

IBR vs OFA	SOC vs OFA	IBR vs SOC
0,37 [0,22; 0,62]	1,47 [0,87; 2,44]	0,25 [0,12; 0,52]

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS dla IBR i SOC przyjęte w ramach analizy podstawowej (Wykres 5).

**Wykres 5.
IBR vs SOC – krzywe OS – analiza podstawowa**

Należy zaznaczyć, że krzywą OS dla porównania IBR vs SOC wyznaczono w sposób konserwatywny, ponieważ przeżycie całkowite pacjentów leczonych SOC względem pacjentów leczonych OFA z badania Osterborg 2016 jest zawyżone jako, że pacjenci leczeni SOC po progresji mieli możliwość przejścia na terapię OFA (*cross over*) – stąd wynika, że uwzględniony HR z badania jest zawyżony i w konsekwencji zawyżona jest efektywność względna SOC względem IBR.

3.2.2.2. Przeżycie wolne od progresji

W ramach analizy klinicznej dokonano porównania pośredniego IBR z SOC z zastosowaniem metody Buchera z uwzględnieniem wspólnego komparatora (ofatumumabu, OFA) na podstawie badań randomizowanych RESONATE oraz Osterborg 2016. Na podstawie tego porównania przeprowadzono obliczenia w ramach analizy ekonomicznej.

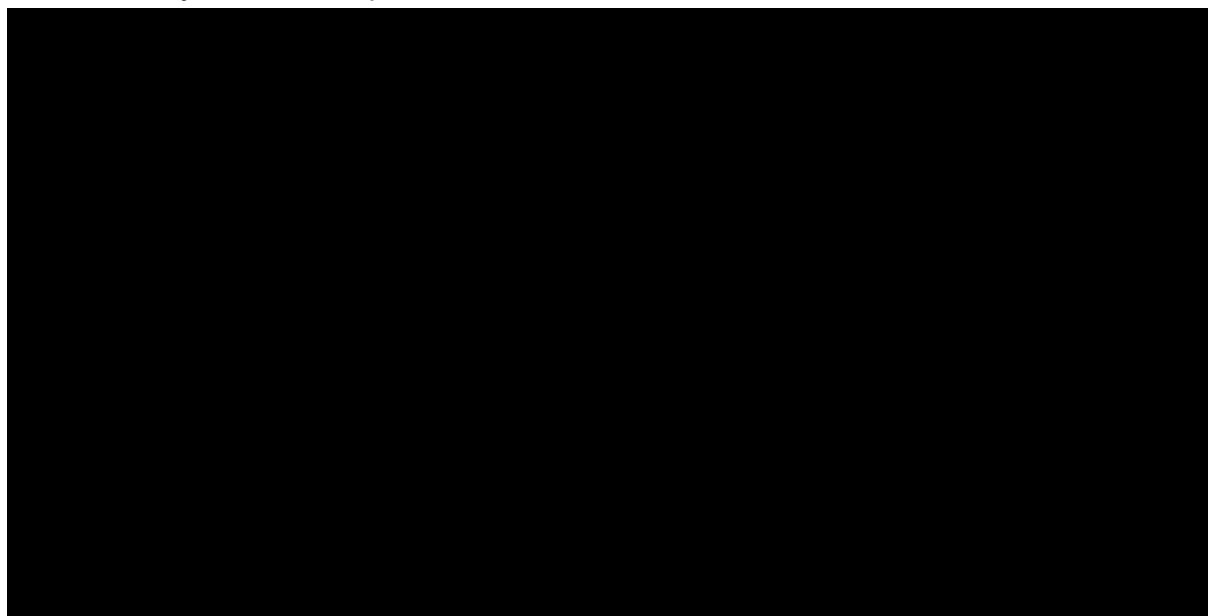
W poniższej tabeli (Tabela 13) zestawiono współczynniki HR wraz z przedziałami ufności zastosowane w analizie. Ze względu na brak wyników dla PFS w populacji pacjentów bez del(17p) w badaniu Osterborg 2016, porównanie pośrednie przeprowadzono dla populacji ogólnej z badania RESONATE oraz Osterborg 2016. W ramach modelu wykorzystano krzywą PFS dla IBR (zależnie od wariantu analizy uwzględniono krzywą dla populacji pacjentów bez del(17p) lub dla populacji ITT, por. rozdz. 3.2.1) i zastosowano do niej obliczony HR w celu wyznaczenia krzywej dla SOC.

Tabela 13.
Przeżycie wolne od progresji – HR – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC

IBR vs OFA	SOC vs OFA	IBR vs SOC
0,13 [0,10; 0,18]	1,79 [1,15; 2,86]	0,07 [0,04; 0,12]

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS dla IBR i SOC uwzględnione w ramach analizy podstawowej (Wykres 6).

Wykres 6.
IBR vs SOC – krzywe PFS – analiza podstawowa



3.2.3. Podsumowanie

W poniższych tabelach (Tabela 14, Tabela 15) zestawiono przyjęte dane i założenia dotyczące efektywności w ramach analizy podstawowej i analiz wrażliwości.

Tabela 14.
OS i PFS dla IBR - podsumowanie

Wariant	OS	PFS	Źródło
Analiza podstawowa	Weibulla	Weibulla	RESONATE (populacja bez del(17p))
Analiza wrażliwości – scenariusz 3a	Weibulla	Wykładnicza	RESONATE (populacja bez del(17p))
Analiza wrażliwości – scenariusz 3b	Wykładnicza	Weibulla	RESONATE (populacja bez del(17p))
Analiza wrażliwości – scenariusz 3c	Weibulla	Weibulla	RESONATE (populacja ITT)

Tabela 15.
HR dla IBR vs SOC – podsumowanie

Parametr	HR	Źródło
PFS	0,25 [0,12; 0,52]	RESONATE, Osterborg 2016
OS	0,07 [0,04; 0,12]	RESONATE, Osterborg 2016

3.3. Czas trwania terapii

3.3.1. Ibrutinib

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego [12] terapia IBR powinna trwać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego. W badaniu klinicznym dla IBR czas trwania terapii zdefiniowano w ten sam sposób, zatem czas trwania terapii IBR w programie lekowym można modelować na podstawie danych z badań klinicznych. Brak jest jednak danych w badaniach odnoszących się bezpośrednio do czasu terapii. Na podstawie opublikowanych danych możliwe jest zatem jedynie określenie czasu trwania leczenia na podstawie krzywej PFS.

W celu uwzględnienia w analizie przerywania terapii z powodu nieakceptowalnej toksyczności wykorzystano niepublikowane dane o przerywaniu terapii z badania RESONATE dla 3,5-letniego okresu obserwacji zaimplementowane w dostosowywanym modelu otrzymanym od Zamawiającego. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie czasowym analizy (dożywni) konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji krzywych z badania RESONATE. W tym celu dopasowano krzywe parametryczne o rozkładzie: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym i log-logistycznym. Ocenę dopasowania krzywych przeprowadzono w oparciu o AIC i BIC. Ponadto brano pod uwagę wizualny przebieg krzywych względem danych z badania oraz przebieg krzywej w dalszym horyzoncie czasowym.

Populacja bez del(17p) – analiza podstawowa

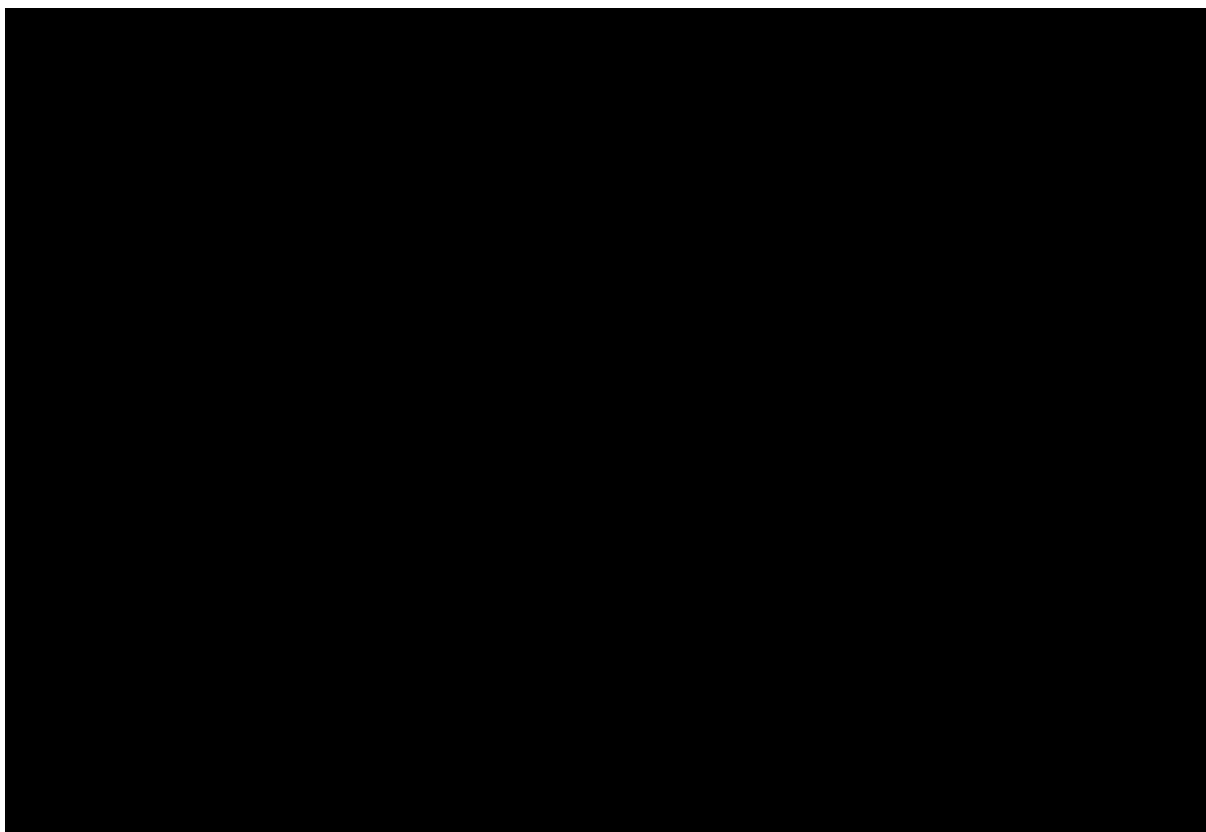
W poniższej tabeli zaprezentowano wartości współczynników AIC i BIC.

Tabela 16.
Wartości AIC i BIC dla czasu trwania terapii IBR – populacja bez del(17p)

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Weibulla	████	████
Gompertza	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe (Wykres 8).

Wykres 7.
Czas trwania terapii IBR – populacja bez del(17p)



Współczynniki AIC i BIC sugerują wybór krzywej log-logistycznej jako najlepszego dopasowania. Biorąc pod uwagę dane dot. PFS (populacja bez del(17p)) wiarygodnym sposobem ekstrapolacji krzywej czasu trwania terapii jest modelowanie krzywą wykładniczą lub krzywą Weibulla (jedynie te krzywe znajdują się poniżej PFS w 30-letnim horyzoncie, a zatem dla pacjentów w wieku do 97 lat). W ramach analizy podstawowej przyjęto krzywą Weibulla, ponieważ jest najlepiej dopasowaną krzywą spośród krzywych wiarygodnych klinicznie.

Populacja ITT – analiza wrażliwości

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości współczynników AIC i BIC.

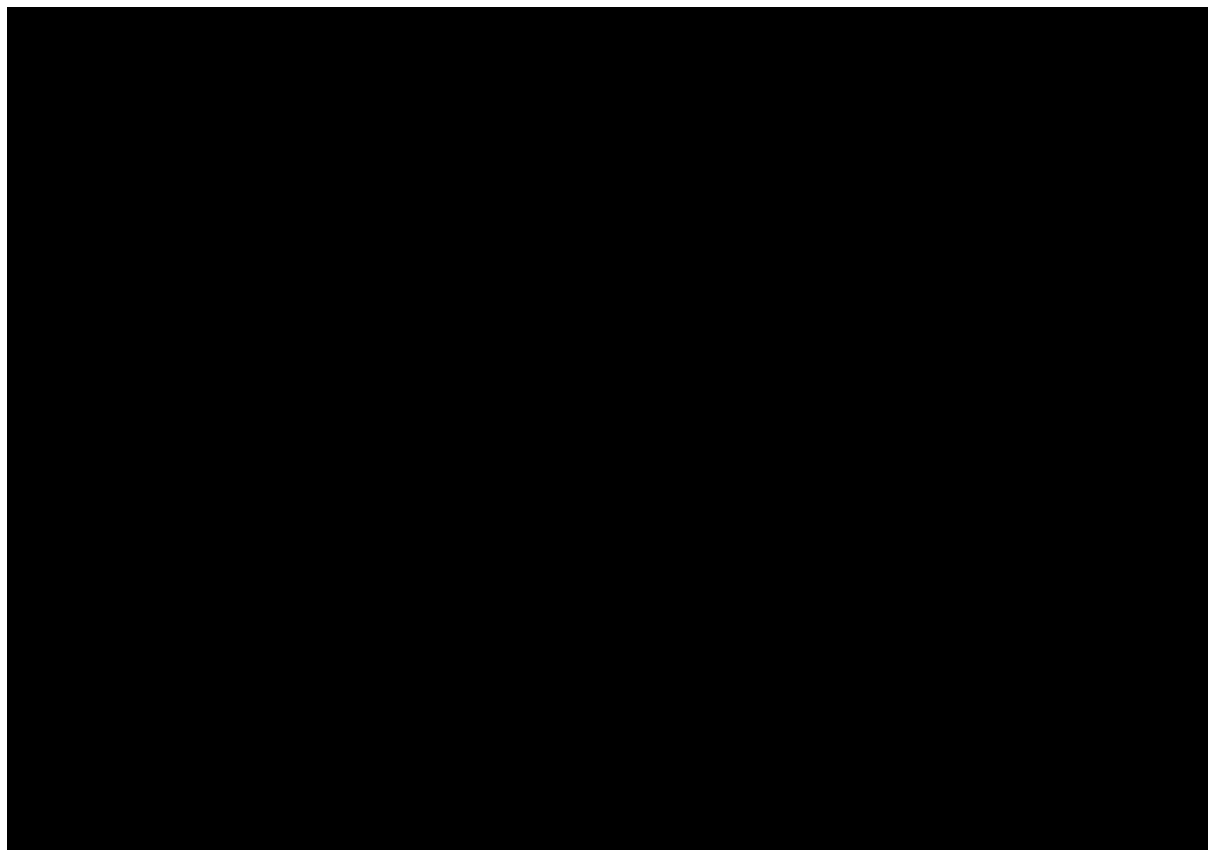
Tabela 17.
Wartości AIC i BIC dla czasu trwania terapii IBR – populacja ITT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	■	■
Weibulla	■	■
Gompertza	■	■

Rozkład	AIC	BIC
Log-normalny	■	■
Log-logistyczny	■	■

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe (Wykres 8).

Wykres 8.
Czas trwania terapii IBR – populacja ITT



Współczynniki AIC i BIC sugerują wybór krzywej wykładniczej jako najlepszego dopasowania. Biorąc pod uwagę dane dot. PFS (populacja ITT) wiarygodnym sposobem ekstrapolacji krzywej czasu trwania terapii jest modelowanie krzywą wykładniczą, Weibulla i Gompertza (jedynie te krzywe znajdują się poniżej PFS w 30-letnim horyzoncie). Biorąc pod uwagę współczynniki dopasowania, ekstrapolację krzywej czasu trwania terapii IBR w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono z wykorzystaniem krzywej wykładniczej.

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 18) zestawiono założenia dot. czasu trwania terapii dla IBR przyjęte w analizie (por. z Tabela 14).

Tabela 18.
Czas trwania terapii dla IBR – podsumowanie wariantów

Wariant	OS	PFS	Czas trwania terapii	Źródło
Analiza podstawowa	Weibulla	Weibulla	Weibulla	RESONATE (populacja bez del(17p))
Analiza wrażliwości – scenariusz 3a	Weibulla	Wykładnicza	Weibulla	RESONATE (populacja bez del(17p))
Analiza wrażliwości – scenariusz 3b	Wykładnicza	Weibulla	Weibulla	RESONATE (populacja bez del(17p))
Analiza wrażliwości – scenariusz 3c	Weibulla	Weibulla	Wykładnicza	RESONATE (populacja ITT)

3.3.2. SOC

Czas terapii standardowej określono na podstawie odpowiedniej krzywej PFS. Dodatkowo, określono maksymalny czas terapii schematów wchodzących w skład SOC na podstawie badań klinicznych i opinii ekspertów.

Maksymalny czas terapii schematem BEND + RTX w badaniu Hillmen 2015 [19] wyniósł 6 cykli, taki sam maksymalny czas przyjęto w analizie ekonomicznej dla preparatu Imbruvica® przedłożonej AOTMiT w 2015 roku [20].

Średni czas terapii schematem HDMP + RTX wynosi, w opinii ekspertów zamieszczonej w analizie ekonomicznej dla IBR przedłożonej do AOTMiT w 2015 roku [20], 4 cykle. Maksymalny czas terapii jest dłuższy od średniego jako, że średni czas uwzględnia przerywanie terapii związane ze zgonem, progresją lub nietolerancją leczenia. W związku z tym założono, że maksymalny czas leczenia dla schematu HDMP + RTX będzie wynosił 5 cykli (podobnie jak w analizie ekonomicznej dla IBR przedłożonej do AOTMiT w 2015 roku). W badaniu Pileckyte 2011 [21] schemat HDMP + RTX stosowano przez maksymalnie 6 cykli, natomiast w publikacji Castro 2008 [22] schemat HDMP + RTX stosowano przez 3 cykle leczenia. W związku z tym zdecydowano rozważyć w ramach analizy wrażliwości scenariusz, w którym maksymalny czas trwania terapii dla tej interwencji wynosi 3 cykle (założenie konserwatywne).

Maksymalny czas trwania terapii dla FCR-lite oraz chlorambucylu w skojarzeniu z rytuksymabem (CLB + RTX) przyjęto w oparciu o polskie wytyczne [23]. Dla R-CD przyjęto, że maksymalny czas trwania terapii będzie wynosił 5 cykli. Jest to średnia z planowanej liczby cykli z badania Rossignol 2011 [24]. Podsumowanie przyjętych założeń w zakresie maksymalnego czasu trwania terapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.
Maksymalny czas terapia komparatorami

Interwencja	Maksymalny czas terapii		Źródło
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
HDMP + RTX	5 cykli	3 cykle	Analiza ekonomiczna dla ibrutinibu (2015) [20],

Interwencja	Maksymalny czas terapii		Źródło
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
			Castro 2008 [22]
BEND + RTX	6 cykli	–	Analiza ekonomiczna dla brutyn bu (2015) [20]
FCR-lite	6 cykli	–	Robak 2016 [23]
CLB + RTX	6 cykli	–	Robak 2016 [23]
R-CD	5 cykli	–	Rossignol 2011 [24]

3.4. Odpowiedź na leczenie

Koszty monitorowania terapii uzależnione są od poziomu odpowiedzi na leczenie (por. rozdz. 3.9.4). W związku z tym, na podstawie odnalezionych badań określono odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami odpowiedzi. Uwzględniono punkt końcowy *best response*, tj. najwyższy osiągnięty poziom odpowiedzi w okresie badania. Zestawienie przyjętych parametrów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Odpowiedź na leczenie

Terapia	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Brak odpowiedzi	Źródło
IBR	12%	79%	9%	RESONATE ^a [15]
SOC	5%	33%	63%	Osterborg 2016 [21]

a) Dane z 42 miesiąca

3.5. Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane (AE) stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów dla IBR lub terapii standardowej. Częstość AE dla IBR przyjęto w oparciu o wyniki badania RESONATE z 3,5-letniego okresu obserwacji, które zostały zaimplementowane w dostosowywanym modelu. Natomiast częstości AE dla terapii standardowej określono na podstawie badania Osterborg 2016. Zestawienie uwzględnionych AE przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane – częstość

AE	IBR (RESONATE)	SOC (Osterborg 2016)
Niedokrwistość	5,6%	16,3%
Małopłytkowość	5,6%	9,3%
Neutropenia	18,5%	27,9%
Zapalenie płuc	10,8%	9,3%
Sepsa	1,5%	14,0%
Nadciśnienie	6,2%	0%

3.6. Kolejna linia leczenia

W modelu umożliwiono stosowanie kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii IBR lub komparatorem. Kolejna linia terapii nie wpływa na przeżycie całkowite, ma jednak wpływ na koszty.

Na potrzeby analizy założono, że kolejną linię leczenia stanowić będzie terapia standardowa, a zatem dobór najkorzystniejszej możliwej terapii według lekarza. Takie założenie to efekt trudności konkretnego określenia kolejnej linii leczenia wynikających z indywidualnego wyboru kolejnej linii leczenia zależnej od wielu czynników (m.in. wystąpienie odpowiedzi na poprzednią linię leczenia, czas trwania odpowiedzi). Wykorzystano wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów dot. rozpowszechnienia terapii stosowanych w CLL.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii będą mieli zastosowaną kolejną linię leczenia. Założenie takie jest uzasadnione jako, że w ramach przeprowadzonej ankiety tylko jeden z ekspertów wskazał możliwość braku leczenia u niewielkiej grupy pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu obserwacyjnym Iskierka-Jażdżewska 2017 [25] oceniającym skuteczność IBR w polskiej populacji podano, że zakres liczby dotychczasowych terapii u pacjentów wynosił od 1–10. Mając na uwadze podany zakres można przypuszczać, że pacjenci w momencie niepowodzenia leczenia, kierowani są na kolejne terapie.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym pacjenci kierowani są na kolejną linię leczenia zgodnie z odsetkiem z badania RESONATE.

W badaniu RESONATE zebrano informacje o odsetku pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu badanej terapii. Pacjenci stosujący IBR w mniejszym stopniu otrzymywali kolejną linię terapii po progresji, co jednak może wynikać z małej liczby pacjentów na IBR, u których wystąpiła progresja choroby, w porównaniu z odpowiadającą im grupą stosującą OFA. Z tego względu konserwatywnie przyjęto jednakowy odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia (na podstawie danych dla OFA z badania RESONATE) dla wszystkich ocenianych interwencji. Takie samo podejście zastosowano w modelu ocenianym przez NICE [26].

Wykorzystano dane z 9 miesiąca badania RESONATE z uwagi, że większość pacjentów z progresją (głównie z ramienia ofatumumabu) do 16 miesiąca skorzystała z możliwości przejścia (*cross-over*) na terapię ibrutinibem. Oszacowany odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia wyniósł [REDACTED]. Pacjenci nie korzystający z kolejnej linii leczenia będą wówczas objęci leczeniem objawowym (BSC).

Dla pacjentów stosujących kolejną linię leczenia uwzględniono możliwość wystąpienia progresji, w przypadku której przerywali terapię i otrzymywali BSC. W celu modelowania czasu do progresji

wykorzystano krzywą PFS dla rytuksymabu z badania Furman 2014 [27]. Badanie to zostało uwzględnione jako, że populacja tego badania jest zbliżona do populacji pacjentów z badań dla IBR. Podejście takie zastosowano w innej analizie dla ibrutinibu ocenianej przez AOTMiT [20], a także w analizie dla IBR przedłożonej NICE [26], w ramach której założenie to zostało dodatkowo skonsultowane z ekspertami klinicznymi.

Zgodnie z powyżej opisanymi założeniami, przyjęto, że pacjenci po progresji w ramach IBR lub SOC stosują maksymalnie jedną kolejną linię leczenia. Uwzględnienie rzeczywistej ścieżki terapeutycznej w analizie i modelowanie wielu linii leczenia w znacznym stopniu skomplikowałoby obliczenia. Jednocześnie ograniczenie liczby kolejnych linii leczenia do jednej stanowi podejście konserwatywne, gdyż zmniejsza koszty w ramieniu interwencji mniej skutecznej (tj. zaniża koszty w ramieniu SOC).

3.7. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [17], które zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2016)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
51	0,00739	0,00276	76	0,05161	0,02673
52	0,00813	0,00306	77	0,05602	0,02999
53	0,00893	0,00340	78	0,06090	0,03383
54	0,00981	0,00377	79	0,06627	0,03829
55	0,01075	0,00417	80	0,07212	0,04340
56	0,01177	0,00461	81	0,07847	0,04920
57	0,01286	0,00508	82	0,08531	0,05568
58	0,01402	0,00559	83	0,09266	0,06284
59	0,01526	0,00614	84	0,10051	0,07070
60	0,01657	0,00673	85	0,10888	0,07925
61	0,01795	0,00737	86	0,11781	0,08851
62	0,01939	0,00804	87	0,12730	0,09850
63	0,02089	0,00877	88	0,13741	0,10925
64	0,02244	0,00954	89	0,14818	0,12081
65	0,02406	0,01036	90	0,15959	0,13318
66	0,02572	0,01124	91	0,17184	0,14652
67	0,02746	0,01216	92	0,18480	0,16077
68	0,02929	0,01315	93	0,19848	0,17594
69	0,03123	0,01420	94	0,21289	0,19205
70	0,03332	0,01535	95	0,22802	0,20909

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
71	0,03561	0,01662	96	0,24387	0,22704
72	0,03814	0,01805	97	0,26043	0,24590
73	0,04096	0,01971	98	0,27768	0,26564
74	0,04412	0,02166	99	0,29562	0,28623
75	0,04766	0,02397	100	0,31421	0,30764

3.8. Użyteczności stanów zdrowia

3.8.1. Przegląd systematyczny

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z CLL przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie A.1.2. Ponadto przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet oraz przeglądu referencji odnalezionych publikacji. Do analizy włączono 4 publikacje (Kosmas 2015, Tolley 2013, Beusterien 2010 oraz Ferguson 2008 [28–31]) raportujące użyteczności związane z CLL.

Celem badania Kosmas 2015 [28] przeprowadzonego wśród 100 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii było wyznaczenie wartości użyteczności związanych z CLL, wykorzystując w tym celu metodę handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*). W ramach przeglądu literatury i wywiadu przeprowadzonego wśród pacjentów wyróżniono dziewięć stanów zdrowia opisujących leczenie CLL. W tabeli poniżej zamieszczono wyniki tego badania w II linii dla stanów uwzględnionych w niniejszej analizie (Tabela 23).

Tabela 23.
Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Kosmas 2015

Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SD
100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	TTO	PFS – brak terapii	0,82 (0,78–0,85)	0,17
		PFS – I linia leczenia (podanie dożylnie)	0,67 (0,63–0,71)	0,22
		PFS – I linia leczenia (podanie doustne)	0,71 (0,67–0,75)	0,20
		PFS – I linia leczenia oraz wymaga hospitalizacji co najmniej raz w trakcie każdego cyklu leczenia	0,55 (0,50–0,61)	0,26
		Progresja po I linii leczenia, brak terapii	0,66 (0,62–0,71)	0,22
		PFS – po II linii leczenia, brak terapii	0,71 (0,66–0,75)	0,23
		PFS – II linia leczenia	0,55 (0,50–0,60)	0,23
		Progresja po II linii leczenia	0,59 (0,55–0,64)	0,23
		Nasilenie objawów CLL po co najmniej trzech	0,42 (0,37–0,47)	0,25

Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SD
liniach leczenia				

W badaniu przyjęto, że pacjenci z progresją po II linii leczenia nie będą już poddawani aktywnemu leczeniu, dzięki czemu unikają zdarzeń niepożądanych jakie mogłyby pojawić się wraz z rozpoczęciem kolejnej linii leczenia, np. nudności. W rezultacie użyteczność stanu zdrowia u pacjentów z progresją po II linii leczenia jest wyższa niż pacjentów bez progresji na II linii. Ze względu na otrzymaną niewiarygodną relację pomiędzy tymi stanami zdecydowano się nie uwzględniać wyników tego badania w analizie.

W ramach badania Tolley 2013 [29] wyznaczono wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z CLL. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano metodę TTO. Badanie przeprowadzono wśród 110 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Publikacja, przedstawia także wartości użyteczności dotyczące AE związanych z leczeniem CLL.

Tabela 24.
Wartości użyteczności z badania Tolley 2013

Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SD
110 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	TTO	Stan przed rozpoczęciem nowej terapii	0,549 (0,506–0,592)	0,231
		PFS – odpowiedź na leczenie	0,671 (0,627–0,715)	0,236
		PFS – odpowiedź na leczenie + małopłytkowość	0,563 (0,400–0,750)	0,108
		PFS – odpowiedź na leczenie + neutropenia bez infekcji	0,508 (0,464–0,551)	0,163
		PFS – odpowiedź na leczenie + ciężka infekcja	0,476 (0,432–0,519)	0,195
		PFS – brak odpowiedzi na leczenie	0,394 (0,353–0,435)	0,219
		PFS – brak odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja	0,333 (0,294–0,372)	0,061
		Progresja choroby	0,214 (0,180–0,247)	0,180

W badaniu Beusterien 2010 [30] wyznaczono wartości użyteczności związane z leczeniem CLL oraz AE występującymi w trakcie leczenia. Badanie przeprowadzono wśród 89 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Użyteczność została wyznaczona metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*). Poniżej w tabeli zamieszczono wyniki przedstawione w tej publikacji. (Tabela 25)

Tabela 25.
Wartości użyteczności z badania Beusterien 2010

Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SD
89 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	SG	Całkowita odpowiedź	0,91 (0,88–0,93)	0,11
		Częściowa odpowiedź	0,84 (0,81–0,87)	0,14
		Brak odpowiedzi	0,78 (0,75–0,87)	0,14
		Brak odpowiedzi + nudności (zdarzenie stopnia 1–2)	0,73 (0,69–0,76)	0,17
		Brak odpowiedzi + nudności/wymioty (zdarzenia stopnia 1–2)	0,73 (0,69–0,76)	0,16
		II linia leczenia	0,71 (0,68–0,75)	0,17
		Brak odpowiedzi + biegunka (zdarzenie stopnia 1–2)	0,70 (0,66–0,74)	0,19
		Brak odpowiedzi + niedokrwistość (zdarzenie stopnia 3–4)	0,69 (0,65–0,72)	0,18
		Progresja choroby	0,68 (0,64–0,72)	0,20
		Brak odpowiedzi + gorączka (zdarzenie stopnia 3–4)	0,67 (0,63–0,70)	0,17
		III linia leczenia	0,65 (0,60–0,69)	0,22
		Brak odpowiedzi + zapalenie płuc (zdarzenie stopnia 3–4)	0,58 (0,54–0,620)	0,19

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono również poster konferencyjny Ferguson 2008 [31]. Celem badania przeprowadzonego wśród 60 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii było określenie wartości użyteczności w ośmiu stanach opisujących leczenie I linii oraz stany w zależności od progresji choroby po I, II lub ostatniej linii leczenia. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano metodę TTO oraz wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*). W tabeli poniżej zamieszczono wyniki uzyskane w badaniu. (Tabela 26)

Tabela 26.
Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Ferguson 2008

Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SD
60 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	TTO	I linia leczenia – alemtuzumab	0,619 (0,562–0,675)	0,2239
		I linia leczenia – chlorambucyl	0,623 (0,568–0,678)	0,2170
		PFS po I linii leczenia	0,777 (0,731–0,824)	0,1838
		Progresja po I linii leczenia	0,540 (0,489–0,591)	0,2033
		PFS po II linii leczenia	0,650 (0,597–0,703)	0,2093
		Progresja po II linii leczenia	0,470 (0,414–0,525)	0,2176
		PFS po ostatniej linii leczenia	0,428 (0,373–0,482)	0,2158
		Progresja po ostatniej linii leczenia	0,279 (0,227–0,332)	0,2082

Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SD
		I linia leczenia – alemtuzumab	0,600 (0,551–0,649)	0,1931
		I linia leczenia – chlorambucyl	0,615 (0,570–0,659)	0,1759
	VAS	PFS po I linii leczenia	0,806 (0,770–0,843)	0,1445
		Progresja po I linii leczenia	0,531 (0,483–0,578)	0,1884
		PFS po II linii leczenia	0,640 (0,592–0,688)	0,1894
		Progresja po II linii leczenia	0,440 (0,394–0,485)	0,1811
		PFS po ostatniej linii leczenia	0,428 (0,382–0,473)	0,1814
		Progresja po ostatniej linii leczenia	0,241 (0,199–0,282)	0,1631

3.8.2. Dane z badania RESONATE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SD
		I linia leczenia – alemtuzumab	0,600 (0,551–0,649)	0,1931
		I linia leczenia – chlorambucyl	0,615 (0,570–0,659)	0,1759
	VAS	PFS po I linii leczenia	0,806 (0,770–0,843)	0,1445
		Progresja po I linii leczenia	0,531 (0,483–0,578)	0,1884
		PFS po II linii leczenia	0,640 (0,592–0,688)	0,1894
		Progresja po II linii leczenia	0,440 (0,394–0,485)	0,1811
		PFS po ostatniej linii leczenia	0,428 (0,382–0,473)	0,1814
		Progresja po ostatniej linii leczenia	0,241 (0,199–0,282)	0,1631

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.8.3. Podsumowanie

W ramach analizy podstawowej, przyjęto wartości użyteczności stanów zdrowia z badania RESONATE w zakresie wartości początkowej oraz dla stanu przed progresją. Wartość początkową uwzględniono jako wartość referencyjną dla spadków użyteczności związanych z progresją lub wystąpieniem AE.

Wyniki badania klinicznego w zakresie użyteczności stanów zdrowia są jedynymi zidentyfikowanymi danymi uzyskanymi bezpośrednio od pacjentów z CLL oraz uzyskanymi z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (nie odnaleziono danych spełniających powyższe warunki w ramach przeglądu systematycznego). W związku z dostępnością wyników dla użyteczności z zastosowaniem polskich norm, w analizie podstawowej uwzględniono te dane, ponieważ lepiej odzwierciedlą one polskie warunki niż dane brytyjskie. Wartości użyteczności oszacowane dla brytyjskich norm uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem progresji choroby oszacowano w oparciu o badanie Beusterien 2010 (procentowa zmiana między stanem brak odpowiedzi a progresją choroby) [30]. Nie uwzględniono w tym zakresie wyników badania klinicznego ze względu na zgromadzoną niewielką liczbę danych dla pacjentów po progresji (91 obserwacji) oraz fakt, że otrzymane wartości użyteczności po progresji były zbliżone do wartości początkowych (spadek o około 2%, zgodnie z polskimi normami). Tak niewielki spadek może być wynikiem faktu, że pomiaru użyteczności dla pacjentów po progresji dokonano jedynie bezpośrednio po progresji – takie dane nie odzwierciedlają jakości życia pacjentów w dłuższym horyzoncie czasowym.

Nie uwzględniono wyników pozostałych odnalezionych badań (z wyjątkiem AE) ze względu na fakt, że nie odzwierciedlają one stanów uwzględnionych w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie.

Spadki związane z AE określono na podstawie badań Beusterien 2010 [30] i Tolley 2013 [29]. Nie odnaleziono danych dla pacjentów z nadciśnieniem, dlatego przyjęto maksymalny spadek spośród pozostałych wartości (jest to podejście konserwatywne, ponieważ w modelu nadciśnienie występuje jedynie u pacjentów leczonych IBR). Spadki użyteczności dla AE naliczono w pierwszym cyklu.

Tabela 29.
Wartości użyteczności przyjęte do analizy

Stan	Wartość użyteczności	Źródło
Analiza podstawowa		
Wartość początkowa	■	RESONATE (z użyciem polskich norm) RESONATE
Bez progresji	■	
Analiza wrażliwości		
Wartość początkowa	■	RESONATE (z użyciem brytyjskich norm)
Bez progresji	■	

Tabela 30.
Spadki użyteczności przyjęte do analizy

Stan	Procentowy spadek użyteczności względem wartości początkowej	Spadek użyteczności		Źródło
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Progresja	■	■	■	Beusterien 2010
Zdarzenia niepożądane				
Niedokrwistość	■	■	■	Beusterien 2010

Stan	Procentowy spadek użyteczności względem wartości początkowej	Spadek użyteczności		Źródło
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Zapalenie płuc	████	████	████	Beusterien 2010
Neutropenia	████	████	████	Tolley 2013
Małopłytkowość	████	████	████	Tolley 2013
Sepsa	████	████	████	Tolley 2013
Nadciśnienie	████	████	████	Założenie – maksymalny spadek

Na potrzeby modelu przyjęto, że spadek użyteczności związany z występowaniem AE będzie trwał 14 dni, jest to wartość jaką zaimplementowano w oryginalnym modelu. Uwzględniając częstości występowania poszczególnych AE (rozd. 3.5) oraz długość okresu, w którym występuje zmniejszenie użyteczności względem wartości początkowej, oszacowano średni spadek użyteczności związany z występowaniem AE dla poszczególnych schematów leczenia (Tabela 31).

Tabela 31.
Średnie spadki użyteczności związane z występowaniem AE dla ocenianych interwencji

Stan	IBR			SOC		
	Częstość	Spadek użyteczności – analiza podstawowa	Spadek użyteczności – analiza wrażliwości	Częstość	Spadek użyteczności – analiza podstawowa	Spadek użyteczności – analiza wrażliwości
Niedokrwistość	5,6%	-0,099	-0,088	16,3%	-0,099	-0,088
Zapalenie płuc	10,8%	-0,219	-0,195	9,3%	-0,219	-0,195
Neutropenia	18,5%	-0,208	-0,185	27,9%	-0,208	-0,185
Małopłytkowość	5,6%	-0,138	-0,123	9,3%	-0,138	-0,123
Sepsa	1,5%	-0,249	-0,222	14,0%	-0,249	-0,222
Nadciśnienie	6,2%	-0,249	-0,222	0,0%	-0,249	-0,222
Średnia – na epizod	–	-0,095	-0,084	–	-0,142	-0,127
Średnia – roczny spadek użyteczności ^a	–	-0,004	-0,003	–	-0,005	-0,005

a) z uwzględnieniem założonego średniego czasu trwania epizodu AE wynoszącego 14 dni

3.9. Koszty

3.9.1. Koszty programu lekowego

3.9.1.1. Koszt leku

Koszt preparatu Imbruvica® oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 roku. Przyjęto, że cena hurtowa IBR wynosi 26 130,09 zł za opakowanie [33]. (Tabela 32)

Tabela 32.
Koszt preparatu Imbruvica®

Substancja czynna	Wielkość opakowania	Dawka	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Koszt tabletki
Ibrutinib	90 tabl.	140 mg	5909991195137	24 885,80 zł	26 130,09 zł	26 130,09 zł	290,33 zł

Dawkowanie IBR ustalono zgodnie z programem lekowym B.92 [12], dzienna dawka wynosi 420 mg.

3.9.1.2. Koszt diagnostyki i monitorowania

Obecnie IBR finansowany jest w ramach programu lekowego B.92 u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej CLL z obecnością del(17p) i/lub mutacji w genie TP53. Założono, że koszty monitorowania u pacjentów w populacji docelowej niniejszej analizy będą równe kosztom monitorowania w istniejącym programie lekowym. Koszt monitorowania w programie lekowym B.92 oszacowano na podstawie zarządzenia Nr 25/2018 Prezesa NFZ [34] (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt diagnostyki w programie lekowym

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Koszt świadczenia	Koszt na cykl
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie brutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	1 379,58	1 zł	1 379,58 zł	105,76 zł

3.9.2. Koszt schematów chemioterapii

W celu oszacowania kosztów schematów chemioterapii będących komparatorami dla ocenianej interwencji, oszacowano koszty następujących substancji: bendamustyna, rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, chlorambucyl, deksametazon i metyloprednizolon oraz koszty ich podania. Nie odnaleziono danych dla uwzględnionych interwencji w zakresie względnej intensywności dawki, z związku z tym przyjęto ją na poziomie względnej intensywności dawki dla IBR, tj. 94,8%.

3.9.2.1. Koszty leków

Dawkowanie leków określono na podstawie opublikowanych badań, analizy ekonomicznej dla preparatu Imbruvica® przedłożonej AOTMiT w 2015 roku oraz wytycznych dla CLL (Tabela 34).

Tabela 34.
Dawkowanie w schematach chemioterapii

Substancja	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
BEND + RTX			
Bendamustyna	70 mg/m ² dożylnie w 1 i 2 dniu cyklu (28 dni)	6	Analiza ekonomiczna dla ibrutinibu (2015) [20]
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 0 dniu 1 cyklu oraz 500mg/m ² w 1 dniu każdego kolejnego cyklu		
HDMP + RTX			
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1, 8, 15 i 22 dniu każdego cyklu	5 ^a	Analiza ekonomiczna dla ibrutinibu (2015) [20]
Metyloprednizolon	1g/m ² w 1–5 dniu cyklu (28 dni)		
FCR-lite			
Fludarabina	20 mg/m ² doustnie w 1, 2 i 3 dniu każdego cyklu	6	Robak 2016 [23]
Cyklofosfamid	150 mg/m ² doustnie w 1, 2 i 3 dniu każdego cyklu		
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1 dniu 1 cyklu, następnie 500 mg/m ² w 1 i 14 dniu kolejnych cykli		
CLB + RTX			
Chlorambucyl	0,5 mg/kg mc doustnie w 1 i 15 dniu cyklu	6	Robak 2016 [23]
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1 dniu 1 cyklu, w kolejnych cyklach w 1 dniu 500 mg/m ²		
R-CD			
Deksametazon	12 mg doustnie w dniach 1–7 każdego cyklu	5 ^b	Rossignol 2011 [24]
Cyklofosfamid	750 mg/m ² dożylnie w 1 dniu każdego cyklu		
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1 dniu każdego cyklu		

a) 5 w analizie podstawowej, 3 w analizie wrażliwości
b) Średnia z planowanej w badaniu liczby cykli (4-6 cykli)

Koszty leków określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 roku [33]. Ponadto, w ramach analizy z uwzględnieniem RSS, oszacowano koszty leków na podstawie komunikatów DGL raportowanych przez NFZ z okresu od kwietnia 2017 do marca 2018 [35]. W przypadku, gdy koszty dla danego leku wyznaczone w oparciu o komunikaty DGL były wyższe niż koszty wyznaczone na podstawie obowiązującego obwieszczenia MZ przyjęto, że koszt leku z uwzględnieniem RSS jest jednakowy jak w przypadku braku uwzględnienia RSS. Udziały poszczególnych leków oszacowano na podstawie wielkości sprzedaży w okresie od kwietnia 2017 do marca 2018 roku. Uśrednione koszty za 1 mg poszczególnych substancji zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii za 1 mg

Nazwa substancji	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Bendamustyna	5,06 zł	2,24 zł	5,06 zł	2,24 zł
Rytuksymab	12,84 zł	9,54 zł	12,84 zł	9,54 zł

Nazwa substancji	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Fludarabina PO ^a	8,73 zł	8,73 zł	8,73 zł	8,73 zł
Cyklofosfamid IV ^b	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł
Cyklofosfamid PO	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł
Chlorambucyl	5,07 zł	4,93 zł	5,07 zł	4,93 zł
Deksametazon	0,64 zł	0,64 zł	0,91 zł	0,91 zł

a) Podanie doustne

b) Podanie dożylnie

Metylprednizolon w ramach schematu HDMP + RTX jest podawany przez 5 kolejnych dni cyklu w warunkach szpitalnych. Założono, że lek ten jest rozliczany w ramach hospitalizacji.

Koszt SOC został oszacowany na podstawie kosztów poszczególnych schematów z wykorzystaniem częstości stosowania określonym na podstawie opinii ekspertów (patrz rozdz. 2.4). Koszty leków stosowanych w terapii standardowej w zależności od perspektywy i RSS przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 36, Tabela 37, Tabela 38, Tabela 39).

Tabela 36.
Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ, z RSS

Schemat	Udział	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6
HDMP + RTX	████	27 176,09 zł	27 176,09 zł	27 176,09 zł	27 176,09 zł	27 176,09 zł	0,00 zł
BEND + RTX	████	7 390,96 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł
FCR-lite	████	7 814,71 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł
CLB + RTX	████	7 175,21 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł
R-CD	████	6 926,88 zł	6 926,88 zł	6 926,88 zł	6 926,88 zł	6 926,88 zł	0,00 zł
Średnia ważona		15 258,94 zł	17 526,19 zł	17 526,19 zł	17 526,19 zł	17 526,19 zł	5 752,69 zł

Tabela 37.
Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ, bez RSS

Schemat	Udział	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6
HDMP + RTX	████	36 583,46 zł	36 583,46 zł	36 583,46 zł	36 583,46 zł	36 583,46 zł	0,00 zł
BEND + RTX	████	10 492,45 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł
FCR-lite	████	10 167,66 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł
CLB + RTX	████	9 537,85 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł
R-CD	████	9 281,50 zł	9 281,50 zł	9 281,50 zł	9 281,50 zł	9 281,50 zł	0,00 zł
Średnia ważona		20 577,65 zł	23 629,74 zł	23 629,74 zł	23 629,74 zł	23 629,74 zł	7 786,42 zł

Tabela 38.
Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ + pacjent, z RSS

Schemat	Udział	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6
HDMP + RTX	■	27 176,09 zł	27 176,09 zł	27 176,09 zł	27 176,09 zł	27 176,09 zł	0,00 zł
BEND + RTX	■	7 390,96 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł	9 655,63 zł
FCR-lite	■	7 814,71 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł	19 138,08 zł
CLB + RTX	■	7 175,21 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł	9 439,88 zł
R-CD	■	6 950,28 zł	6 950,28 zł	6 950,28 zł	6 950,28 zł	6 950,28 zł	0,00 zł
Średnia ważona		15 262,04 zł	17 529,29 zł	17 529,29 zł	17 529,29 zł	17 529,29 zł	5 752,69 zł

Tabela 39.
Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS

Schemat	Udział	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6
HDMP + RTX	■	36 583,46 zł	36 583,46 zł	36 583,46 zł	36 583,46 zł	36 583,46 zł	0,00 zł
BEND + RTX	■	10 492,45 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł	13 541,07 zł
FCR-lite	■	10 167,66 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł	25 410,76 zł
CLB + RTX	■	9 537,85 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł	12 586,47 zł
R-CD	■	9 304,91 zł	9 304,91 zł	9 304,91 zł	9 304,91 zł	9 304,91 zł	0,00 zł
Średnia ważona		20 580,75 zł	23 632,84 zł	23 632,84 zł	23 632,84 zł	23 632,84 zł	7 786,42 zł

W ramach analizy wrażliwości sprawdzono wpływ kosztów terapii standardowej (koszt schematów oraz ich podania) na wyniki analizy. Rozważono scenariusz minimalny oraz scenariusz maksymalny określając koszty leków w SOC odpowiednio na poziomie najtańszej (R-CD) i najdroższej (HDMP + RTX) interwencji wchodzącej w skład SOC.

3.9.2.2. Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano, wykorzystując założenia analogiczne do tych opisanych w analizie ekonomicznej dla preparatu Imbruvica® przedłożonej AOTMiT w 2015 roku:

- gdy dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji,
- gdy leki podawane są jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji – terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej,
- podanie leku w bolusie może być wykonane w warunkach ambulatoryjnych,
- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu) za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej. [26]

Szczegółowe założenia przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Założenia wykorzystane przy oszacowaniu kosztów podania leków

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Liczba podań na cykl	Świadczenie	Uwaga
BEND + RTX	Bendamustyna	Dożylnie	2		1 osobodzień (2 osobodni dla pierwszego cyklu) ^a
	Rytuksymab	Dożylnie	1	Hospitalizacja hematologiczna	Realizowane razem z podaniem bendamustyny z wyjątkiem pierwszego cyklu (dzień przed podaniem bendamustyny)
HDMP + RTX	Metylprednizolon	Dożylnie	5	Hospitalizacja hematologiczna	-
	Rytuksymab	Dożylnie	4	Hospitalizacja jednodniowa	Pierwsze podanie razem z podaniem metyloprednizolonu
FCR-lite	Fludarabina	Doustnie	3		Leki wydawane są podczas hospitalizacji związanych z podaniem RTX
	Cyklofosfamid	Doustnie	3	-	
	Rytuksymab	Dożylnie	2	Hospitalizacja jednodniowa	-
CLB + RTX	Chlorambucyl	Doustnie	2	Porada ambulatoryjna (15 dzień cyklu)	Pierwsze podanie razem z podaniem RTX
	Rytuksymab	Dożylnie	1	Hospitalizacja jednodniowa	-
R-CD	Deksametazon	Doustnie	7		Podanie nie wiąże się z dodatkowym kosztem
	Cyklofosfamid	Dożylnie	1		
	Rytuksymab	Dożylnie	1	Hospitalizacja jednodniowa	-

a) liczba osobodni liczona jako dzień wypisu – dzień przyjęcia

Koszty hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018 [36]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 117/2017 [37] dla świadczeniodawców zakwalifikowanych w ramach podstawowego szpitalnego zabezpieczenia do poziomu szpitali:

- ogólnopolskich,
- onkologicznych lub pulmonologicznych,
- III stopnia, u których udział wartości sfinansowanych świadczeń onkologicznych wyniósł co najmniej 40% wartości tych świadczeń sfinansowanych na terenie danego województwa, za okres pełnego roku kalendarzowego,

w sytuacji rozliczania świadczeń związanych z chemioterapią ustalono współczynnik korygujący o wartości 1,2. Aby uwzględnić fakt, że część świadczeniodawców ma zwiększoną wycenę świadczeń o 20%, oszacowano odsetek liczby szpitali (ogólnopolskich, onkologicznych oraz pulmonologicznych) realizujących świadczenia z zakresu chemioterapii wśród wszystkich świadczeniodawców realizujących te świadczenia. Wartość tego odsetka wynosi 51%, w rezultacie mnożnik dla wszystkich świadczeniodawców jest równy 1,10. Ze względu na brak danych nie oszacowano liczby

świadczeniodawców zakwalifikowanych do poziomu szpitali III stopnia, u których udział wartości sfinansowanych świadczeń onkologicznych wyniósł co najmniej 40% wartości tych świadczeń sfinansowanych na terenie danego województwa, za okres pełnego roku kalendarzowego. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ koszty związane z podaniem chemioterapii są zaniżone.

Tabela 41.
Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Mnożnik	Wycena punktowa	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	1,10	1 zł	416,87 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	648,96	1,10	1 zł	714,63 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (4 i kolejny dzień)	594,88	1,10	1 zł	655,08 zł
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	108,16	1,10	1 zł	119,10 zł

Tabela 42.
Wartość punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań

Cykl	Tydzień	Liczba punktów za wykonane świadczenia				
		BEND + RTX	HDMP + RTX	FCR-lite	CLB + RTX	R-CD
1	1	1 297,92	2 541,76	378,56	378,56	378,56
1	2	0	378,56	0	0	0
1	3	0	378,56	0	108,16	0
1	4	0	378,56	0	0	0
2	5	648,96	2 541,76	378,56	378,56	378,56
2	6	0	378,56	0	0	0
2	7	0	378,56	378,56	108,16	0
2	8	0	378,56	0	0	0
3	9	648,96	2 541,76	378,56	378,56	378,56
3	10	0	378,56	0	0	0
3	11	0	378,56	378,56	108,16	0
3	12	0	378,56	0	0	0
4	13	648,96	2 541,76	378,56	378,56	378,56
4	14	0	378,56	0	0	0
4	15	0	378,56	378,56	108,16	0
4	16	0	378,56	0	0	0
5	17	648,96	2 541,76	378,56	378,56	378,56
5	18	0	378,56	0	0	0
5	19	0	378,56	378,56	108,16	0

Cykl	Tydzień	Liczba punktów za wykonane świadczenia				
		BEND + RTX	HDMP + RTX	FCR-lite	CLB + RTX	R-CD
5	20	0	378,56	0	0	0
6	21	648,96	0	378,56	378,56	0
6	22	0	0	0	0	0
6	23	0	0	378,56	108,16	0
6	24	0	0	0	0	0

Koszt podania dla terapii standardowej został oszacowany na podstawie kosztów podania poszczególnych schematów z wykorzystaniem częstości stosowania określonej na podstawie opinii ekspertów (rozdz. 2.4). Koszt podania SOC przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt podania dla terapii standardowej

Schemat	Udział	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6
HDMP + RTX	■	4 049,56 zł	4 049,56 zł	4 049,56 zł	4 049,56 zł	4 049,56 zł	0,00 zł
BEND + RTX	■	1 429,26 zł	714,63 zł	714,63 zł	714,63 zł	714,63 zł	714,63 zł
FCR-lite	■	416,87 zł	833,73 zł	833,73 zł	833,73 zł	833,73 zł	833,73 zł
CLB + RTX	■	535,97 zł	535,97 zł	535,97 zł	535,97 zł	535,97 zł	535,97 zł
R-CD	■	416,87 zł	416,87 zł	416,87 zł	416,87 zł	416,87 zł	0,00 zł
Średnia ważona		2 082,44 zł	1 998,28 zł	1 998,28 zł	1 998,28 zł	1 998,28 zł	325,45 zł

W rozważanych scenariuszach analizy wrażliwości: minimalnym (6a) i maksymalnym (6b) koszty podania określono odpowiednio na poziomie kosztów podania schematu R-CD i HDMP + RTX.

3.9.2.3. Koszt premedykacji

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu MabThera (RTX) przed każdym podaniem należy zastosować premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy). W przypadku CLL należy rozważyć podanie glikokortykosteroidu u pacjentów, którzy nie otrzymują RTX w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid. W modelu rytuksymab w rozważanych schematach leczenia podawany jest w ramach hospitalizacji, w związku z tym przyjęto, że koszty premedykacji przed podaniem produktu leczniczego MabThera są wliczone w koszty hospitalizacji.

Terapia z zastosowaniem pozostałych leków wchodzących w skład uwzględnionych schematów nie wymaga stosowania premedykacji.

3.9.3. Koszty jednostkowe

Poniższe koszty wchodzi w skład kosztów monitorowania poza programem lekowym oraz kosztów leczenia AE. Koszty przedstawione w tej części oszacowano, wykorzystując założenia analogiczne do tych opisanych w udostępnionej przez Zamawiającego analizie ekonomicznej dla preparatu Imbruvica® przedłożonej AOTMiT w 2015 roku [20].

3.9.3.1. Porada ambulatoryjna

Koszt porady ambulatoryjnej oszacowano w zależności od stanu zdrowia w modelu w jakim znajduje się pacjent. W przypadku gdy pacjent objęty jest leczeniem objawowym (BSC) przyjęto, zgodnie z opinią ekspertów zamieszczonej w analizie ekonomicznej dla IBR z 2015 r. [20], że porada ambulatoryjna jest tożsama ze świadczeniem specjalistycznym 4-go typu, którego koszt wynosi 159 zł (na podstawie zarządzenia prezesa NFZ Nr 22/2018 [38]).

Tabela 44.
Koszt porady ambulatoryjnej -BSC

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Koszt świadczenia
5.30.00.0000014	W 14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	159	1 zł	159 zł

W przypadku gdy pacjent otrzymuje chemioterapię (zarówno stan przed progresją jak i kolejna linia leczenia) przyjęto, że porada ambulatoryjna odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, którego koszt określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018 [36]. (Tabela 45)

Tabela 45.
Koszt porady ambulatoryjnej - chemioterapia

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Koszt świadczenia
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1 zł	270,40 zł

3.9.3.2. Hospitalizacja

Zgodnie z opiniami ekspertów (zamieszczonymi w analizie ekonomicznej dla preparatu Imbruvica® przedłożonej AOTMiT w 2015 roku [20]), główną przyczyną hospitalizacji niezwiązanej z podaniem chemioterapii ani z AE, jest hemoliza. W związku z tym, do oszacowania kosztów hospitalizacji wykorzystano statystyki jednorodnych grup pacjentów (JGP) z 2016 roku [39] dotyczące zaburzeń krzepliwości, innych chorób krwi i śledziony (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt hospitalizacji

Grupa	Liczba wystąpień	Udział	Koszt grupy
S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	31%	312,16 zł
S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	43%	570,32 zł
S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	26%	3 373,46 zł
Średnia ważona:			1 233,81 zł

3.9.3.3. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych odbywa się w warunkach szpitalnych, wobec czego do jego wyceny należy uwzględnić koszty przetoczenia jak i koszt hospitalizacji. Koszty związane z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych określono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ 119/2017 [40] oraz 14/2018 [41] (Tabela 47). Zgodnie z opinią ekspertów jednorazowo przetacza się ██████████ koncentratu [20].

Tabela 47.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Koszt świadczenia
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych z krwi pełnej za każdą jednostkę	180	1 zł	180 zł
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1 zł	270 zł
Suma				810 zł

3.9.3.4. Przetoczenie płytek krwi

Przetoczenie płytek krwi odbywa się w warunkach szpitalnych, wobec czego do jego wyceny należy uwzględnić koszty przetoczenia jak i koszt hospitalizacji. Koszty związane z przetoczeniem płytek krwi określono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ 119/2017 [40] oraz 14/2018 [41] (Tabela 48). Zgodnie z opinią ekspertów jednorazowo przetacza się ██████████ koncentratu [20].

Tabela 48.
Koszt przetoczenia płytek krwi

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Koszt świadczenia
5.53.01.0001514	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej za każdą jednostkę	90	1 zł	90 zł
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1 zł	270 zł
Suma				810 zł

3.9.3.5. Podanie czynników G-CSF

Do czynników G-CSF zalicza się filgrastym, pegfilgrastym i lipegfilgrastym. Ich dawkowanie zostało określone przez ekspertów klinicznych. Filgrastym stosowany jest w dawce 0,5 mln jednostek na 1 kg masy ciała w 6 podaniach, podczas gdy pegfilgrastym i lipegfilgrastym stosuje się w jednorazowym podaniu [20]. Koszt podania czynników G-CSF został oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 roku [33] oraz danych sprzedażowych poszczególnych leków za okres od kwietnia 2017 do marca 2018 [35] (Tabela 49), przy założeniu, że średnia masa ciała wynosi 77,3 kg, zgodnie z danymi z badania RESONATE [42]. W oparciu o dane sprzedażowe w zakresie liczby sprzedanych opakowań oraz dawkowania poszczególnych substancji, oszacowano średnią liczbę terapii sfinansowanych poszczególnymi lekami w okresie od kwietnia 2017 do marca 2018 roku. Dane te wykorzystano do wyznaczenia udziałów poszczególnych leków.

Tabela 49.
Koszt terapii czynnikiem G-CSF

Nazwa	Kod EAN	Koszt opakowania (NFZ)	Koszt opakowania (pacjent)	Udział	Koszt terapii (NFZ)	Koszt terapii (NFZ + pacjent)
Wykaz otwarty						
Accofil	5055565713853	87,64 zł	26,10 zł	0,2%	406,55 zł	548,69 zł
Accofil	5055565713846	53,57 zł	16,42 zł	0,1%	397,24 zł	539,32 zł
Accofil	5055565726075	632,67 zł	43,71 zł	5,4%	419,81 zł	424,05 zł
Accofil	5055565726068	393,10 zł	3,20 zł	1,2%	418,49 zł	423,27 zł
Accofil	5055565713877	450,99 zł	46,09 zł	8,0%	418,93 zł	422,02 zł
Accofil	5055565713860	280,67 zł	30,00 zł	2,6%	406,57 zł	411,51 zł
Grastofil	5909991102548	87,64 zł	33,34 zł	0,1%	406,55 zł	469,79 zł
Grastofil	5909991102531	280,67 zł	60,05 zł	0,7%	417,08 zł	427,30 zł
Grastofil	5909991102500	53,57 zł	30,03 zł	0,0%	397,24 zł	495,49 zł
Grastofil	5909991102555	450,99 zł	69,65 zł	3,7%	418,93 zł	430,78 zł
Nivestim	5909990904778	280,67 zł	7,89 zł	3,2%	417,08 zł	445,71 zł
Nivestim	5909990904808	450,99 zł	3,20 zł	8,5%	418,93 zł	438,46 zł
Nivestim	5909990904747	110,35 zł	25,10 zł	0,1%	409,65 zł	522,66 zł
Tevagrastim	5909990739387	53,57 zł	30,03 zł	0,1%	397,24 zł	644,53 zł
Tevagrastim	5909990739448	87,64 zł	33,34 zł	0,1%	406,55 zł	583,66 zł
Tevagrastim	5909990739455	450,99 zł	42,44 zł	12,4%	418,93 zł	436,05 zł
Tevagrastim	5909990739394	280,67 zł	27,73 zł	2,7%	417,08 zł	436,06 zł
Zarzio	5909990687763	53,57 zł	41,70 zł	0,1%	397,24 zł	734,74 zł
Zarzio	5909990687787	280,67 zł	30,00 zł	4,6%	417,08 zł	440,27 zł
Zarzio	5909990687848	450,99 zł	38,59 zł	17,0%	418,93 zł	432,98 zł
Zarzio	5909990687800	87,64 zł	46,46 zł	0,1%	406,55 zł	647,05 zł

Nazwa	Kod EAN	Koszt opakowania (NFZ)	Koszt opakowania (pacjent)	Udział	Koszt terapii (NFZ)	Koszt terapii (NFZ + pacjent)
Katalog chemioterapii						
Accofil	5055565713846	60,10 zł	0,00 zł	0,4%	464,57 zł	464,57 zł
Accofil	5055565713860	300,51 zł	0,00 zł	0,0%	464,59 zł	464,59 zł
Accofil	5055565713877	480,82 zł	0,00 zł	0,1%	464,59 zł	464,59 zł
Accofil	5055565726068	691,74 zł	0,00 zł	0,0%	763,88 zł	763,88 zł
Accofil	5055565726075	1 088,64 zł	0,00 zł	0,0%	751,36 zł	751,36 zł
Accofil	5055565713853	96,16 zł	0,00 zł	0,7%	464,57 zł	464,57 zł
Grastofil	5909991102555	497,37 zł	0,00 zł	0,0%	408,70 zł	408,70 zł
Grastofil	5909991102500	73,71 zł	0,00 zł	0,0%	420,74 zł	420,74 zł
Grastofil	5909991102531	321,49 zł	0,00 zł	0,0%	397,97 zł	397,97 zł
Grastofil	5909991102548	108,17 zł	0,00 zł	0,0%	408,72 zł	408,72 zł
Neupogen	5909990312214	637,88 zł	0,00 zł	0,2%	986,16 zł	986,16 zł
Neupogen	5909990830510	127,58 zł	0,00 zł	0,2%	986,19 zł	986,19 zł
Neupogen	5909990830619	190,51 zł	0,00 zł	0,2%	920,40 zł	920,40 zł
Nivestim	5909990904778	269,33 zł	0,00 zł	0,1%	416,38 zł	416,38 zł
Nivestim	5909990904747	121,56 zł	0,00 zł	0,0%	469,83 zł	469,83 zł
Nivestim	5909990904808	430,92 zł	0,00 zł	0,6%	416,38 zł	416,38 zł
Tevagrastim	5909990739387	97,19 zł	0,00 zł	0,8%	751,28 zł	751,28 zł
Tevagrastim	5909990739394	300,51 zł	0,00 zł	0,0%	464,59 zł	464,59 zł
Tevagrastim	5909990739455	488,30 zł	0,00 zł	0,0%	471,82 zł	471,82 zł
Tevagrastim	5909990739448	160,93 zł	0,00 zł	3,0%	777,49 zł	777,49 zł
Zarzio	5909990687800	168,15 zł	0,00 zł	2,3%	812,37 zł	812,37 zł
Zarzio	5909990687763	101,86 zł	0,00 zł	0,6%	787,38 zł	787,38 zł
Neulasta	5909990007523	3 169,53 zł	0,00 zł	16,1%	3 169,53 zł	3 169,53 zł
Lonquex	5909991072469	2 532,08 zł	0,00 zł	4,0%	2 532,08 zł	2 532,08 zł
Średnia ważona:					973,20 zł	984,25 zł

3.9.3.6. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin

Przetoczenie immunoglobulin odbywa się w warunkach szpitalnych, wobec czego do jego wyceny należy uwzględnić koszty przetoczenia jak i koszt hospitalizacji (Tabela 48). Zgodnie z opinią ekspertów immunoglobuliny podawane są w dawce [20].

Tabela 50.
Koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Koszt świadczenia
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin za 1 g	194,69	1 zł	194,69 zł
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1 zł	270 zł
Suma				6 289,81 zł

3.9.4. Koszty monitorowania terapii

3.9.4.1. Zużycie zasobów

W związku z brakiem polskich danych dla CLL, które pozwoliłyby określić zużycie zasobów, w niniejszej analizie wykorzystano dane pochodzące z ankiet przeprowadzonych wśród 3 ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem CLL. Wyniki ankiety zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla preparatu Imbruvica® przedłożonej AOTMiT w 2015 roku [20].

Zużycie zasobów w modelu zostało zróżnicowane w zależności od:

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

Ze względu na różnice w odpowiedziach, do modelu przyjmowano wartości środkowe. Uzyskane w ten sposób wartości zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Wyniki ankiet dot. zużycia zasobów w zależności od stanu zdrowia

Stan	Zasób	Liczba w roku			
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	W modelu
Całkowita odpowiedź	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■
	Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■

Stan	Zasób	Liczba w roku				
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	W modelu	
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)	■	■	■	■	
Częściowa odpowiedź	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■	
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■	
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■	
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■	
	Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■	
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)	■	■	■	■	
		Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
Stabilna choroba	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■	
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■	
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■	
	Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■	
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)	■	■	■	■	
		Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■	
Bez leczenia aktywnego (tylko leczenie objawowe)	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■	
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■	
	Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■	
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)	■	■	■	■	
		Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■	
Bez progresji na kolejnym aktywnym leczeniu	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■	
	Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	■	
	Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	■	
	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (liczba podań)	■	■	■	■	
		Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	■	

3.9.4.2. Podsumowanie kosztów monitorowania terapii

Dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów jednostkowych skompilowano z odsetkami pacjentów uzyskującymi poszczególne poziomy odpowiedzi w zależności od stosowanej terapii (patrz rozdz. 3.4). Uzyskane w ten sposób koszty zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 52). W oszacowaniu kosztów monitorowania dla terapii IBR uwzględniono również koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym wyznaczony w rozdz. 3.9.1.2. Przyjęto, że koszty związane z poradą ambulatoryjną u pacjentów leczonych IBR zawierają się w kosztach monitorowania programu lekowego, w związku z tym nie uwzględniono ich w obliczeniach przeprowadzonych w tej grupie pacjentów. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.2).

Tabela 52.
Koszty monitorowania terapii

Interwencja	Koszt na cykl	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Bez progresji		
IBR	203,32 zł	203,32 zł
SOC	796,39 zł	796,39 zł
Po progresji		
Kolejna linia leczenia	1 523,12 zł	1 524,48 zł
BSC	2 925,15 zł	2 925,58 zł

3.9.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty określono na podstawie zużycia zasobów uzyskanego w ramach ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów oraz kosztów jednostkowych z danych NFZ. W przypadku braku danych o zużyciu zasobów od ekspertów wykorzystano dostępne dane z innych odnalezionych źródeł.

3.9.5.1. Niedokrwistość

Zgodnie z opinią ekspertów, na koszt leczenia niedokrwistości składa się koszt przetoczenia krwi oraz koszt darbopoetyny [20].

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, [REDACTED]

[REDACTED] [20].

Tabela 53.
Koszt leczenia niedokrwistości

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień	1 233,81 zł	Tabela 46
Odsetek wymagający przetoczenia krwinek czerwonych	■	Opinia ekspertów [18]
Koszt jednostki koncentratu/krwinek czerwonych	■	Tabela 47
Liczba jednostek krwinek czerwonych	■	Opinia ekspertów [18]
Koszt darbopoetyny w jednym podaniu	3 572,10 zł	Tabela 54
Odsetek z podaniem darbopoetyny	■	Opinia ekspertów [18]
Liczba podań darbopoetyny	■	Opinia ekspertów [18]
Średni koszt leczenia niedokrwistości:	1 465,38 zł	

Tabela 54.
Koszt darbopoetyny

Nazwa leku	Kod EAN	Opakowanie	Koszt opakowania (NFZ)
Aranesp; 500 mcg/ml	5909990340330	1 wstrz. 1 ml	3 572,10 zł
Aranesp; 500 mcg/ml	5909990739035	1 amp.-strz. a 1 ml	3 572,10 zł

3.9.5.2. Nadciśnienie tętnicze

Oszacowanie kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego przeprowadzono analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla leku Avastin [43]. Zgodnie z metodyką zamieszczoną w odnalezionej publikacji, na koszty leczenia nadciśnienia składają się koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszt leków. Uaktualnione dane przedstawiono poniżej.

Wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem nadciśnienia tętniczego

Zakres procedur diagnostycznych realizowanych w trakcie poszczególnych wizyt ambulatoryjnych u pacjentów z nadciśnieniem zależy od indywidualnych charakterystyk pacjenta, etapu leczenia, a także od stopnia nasilenia. Trudno określić realną częstość wykonywania poszczególnych badań właściwych dla diagnostyki i terapii nadciśnienia. W obliczeniach przyjęto, że wycena jednej wizyty ambulatoryjnej jest średnią z wycen dla głównych grup z katalogu świadczeń ambulatoryjnych, które umożliwiają rozliczenie standardowych badań z zakresu diagnostyki nadciśnienia [44]. (Tabela 55)

Tabela 55.
Specjalistyczne porady ambulatoryjne – nadciśnienie tętnicze

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Przykładowe badania / procedury możliwe do rozliczenia w ramach grupy
5.30.00.0000011	Świadczenie	33	Wyłącznie wywiad, morfologia + stężenie BNP+ badanie fizykalne

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Przykładowe badania / procedury możliwe do rozliczenia w ramach grupy
	specjalistyczne 1-go typu		
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	RTG klatki, pełne badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, białko w moczu, lipidogram, klirens kreatyniny, kwas moczowy, aldosteron, hormon tyreotropowy, anhydraza węglanowa, hemoglobina gl kowana)
5.30.00.0000017	Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	93	Echokardiografia
5.30.00.0000013	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	Elektrokardiografia z 12 lub więcej podprowadzeniami (z opisem) + RTG klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) – Holter RR
Średnia		78	

BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny (*Brain Natriuretic Peptide*)

Na podstawie publikacji Wassel 2011 [45] założono, że leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga średnio 4 wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku. Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszty wizyt specjalistycznych – nadciśnienie tętnicze

	Średnia liczba punktów za wizytę	Koszt punktu	Koszt wizyty	Liczba wizyt w roku	Koszt wizyt/rok
Wizyta specjalistyczna	78	1 zł	78 zł	4	312 zł

Leki

Grupy leków stosowanych w nadciśnieniu określono na podstawie badania DETENT [46]. Koszty leczenia nadciśnienia zostały oszacowane w oparciu o częstości stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych wśród pacjentów z nadciśnieniem pochodzące z badania DETENT (Tabela 57). Koszt dzienny wyznaczono na podstawie wartości zdefiniowanej dawki dobowej (DDD, *ang. Defined Daily Dose*). W przypadku produktów leczniczych złożonych, o kodach ATC: C02, C03, C07, C08, C09 i C10, wartości DDD zależą od częstości dawkowania. To znaczy, że DDD jest równa 1 tabletkę dla leków stosowanych raz dziennie, DDD jest równa 2 tabletki dla leków przyjmowanych dwa razy dziennie. Większość produktów leczniczych z tych grup jest przyjmowana raz w ciągu doby [47], w związku z tym przyjęto, że DDD dla produktów leczniczych złożonych wynosi 1 tabletkę. Udziały poszczególnych leków określono w oparciu o liczbę sprzedanych DDD. Poniżej w tabeli zamieszczono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń. (Tabela 57)

Tabela 57.
Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Grupa leków	Częstość stosowania	NFZ	NFZ + pacjent
ACE-I	82,2%	0,08 zł	0,29 zł
Beta-blokery	81,2%	0,22 zł	0,53 zł
Antagoniści wapnia	31,4%	0,15 zł	0,32 zł
Sartany	24,5%	0,37 zł	0,63 zł
Diuretyki	53,6%	0,19 zł	0,40 zł
Alfa-adrenolityki	9,7%	0,56 zł	0,91 zł
Inne (klonidyna)	18,1%	0,72 zł	1,03 zł
Koszt całkowity		0,67 zł	1,42 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 58) zestawiono roczne koszty leczenia nadciśnienia tętniczego.

Tabela 58.
Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego

Kategoria	Średni koszt leczenia nadciśnienia	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Wizyty ambulatoryjne	312,00 zł	
Leki	245,14 zł	518,35 zł
Łączny koszt roczny:	557,14 zł	830,35 zł

3.9.5.3. Neutropenia

Zgodnie z opinią ekspertów, wystąpienie neutropenii poza hospitalizacją, skutkuje także potrzebą zastosowania czynnika G-CSF (██████████) [20]. (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt leczenia neutropenii

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Źródło
Koszt stosowania czynnika G-CSF	973,20 zł	984,25 zł	Tabela 49
Koszt hospitalizacji (średni koszt grup S05, S06 i S07 ważony liczbą wystąpień w 2016)	1 233,81 zł		Tabela 46
Średni koszt leczenia neutropenii:	1 749,60 zł	1 755,46 zł	

3.9.5.4. Małopłytkowość

Zgodnie z opinią ekspertów, wystąpienie małopłytkowości poza hospitalizacją, skutkuje także potrzebą przetoczenia [redacted] [20]. Średni koszt leczenia małopłytkowości wynosi 1 309,41 zł (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt leczenia małopłytkowości

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających przetoczenia płytek	[redacted]	Opinia ekspertów [20]
Koszt jednostek płytek	90 zł	Tabela 48
Liczba jednostek płytek	[redacted]	Opinia ekspertów [20]
Koszt hospitalizacji (średni koszt grup S05, S06 i S07 ważony liczbą wystąpień w 2015)	1 233,81 zł	Tabela 46
Średni koszt leczenia małopłytkowości:	1 309,41 zł	

3.9.5.5. Zapalenie płuc

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że pojawienie się u pacjenta zapalenia płuc skutkuje hospitalizacją. Hospitalizacje wyceniono zgodnie z aktualnymi danymi JGP [39] i zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt hospitalizacji spowodowanej zapaleniem płuc

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Koszt
D47 - Zapalenie płuc z pw	9 834	1 968,30 zł
D48 - Zapalenie płuc bez pw	23 082	1 324,44 zł
D18 – zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	46 694	3 740,95
Średnia ważona:		2 821,34 zł

3.9.5.6. Sepsa

Przyjęto założenie, że każde pojawienie się u pacjenta sepsy skutkuje hospitalizacją. Hospitalizacje wyceniono zgodnie z aktualnymi danymi JGP [39] i zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszt hospitalizacji spowodowanej posocznica

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Koszt
S56 - Posocznica o ciężkim przebiegu	16 208	7 461,55 zł

3.9.5.7. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 63) zestawiono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 63.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - podsumowanie

AE	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Niedokrwistość		1 465,38 zł
Nadciśnienie tętnicze	557,14 zł	830,37 zł
Neutropenia	1 754,04 zł	1 767,75 zł
Małopłytkowość		1 309,41 zł
Zapalenie płuc		2 821,34 zł
Sepsa		7 461,55 zł

Tabela 64.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w poszczególnych schematach leczenia

Schemat leczenia	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
IBR	932,08 zł	950,53 zł
SOC	2 157,01 zł	2 160,84 zł

3.9.6. Koszt kolejnej linii leczenia

W momencie progresji zgodnie z przyjętym odsetkiem (100% w analizie podstawowej, █████ w analizie wrażliwości), pacjenci otrzymują kolejną linię terapii, pozostali chorzy rozpoczynają leczenie BSC. Częstość stosowania poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia określono w oparciu o dane, które wykorzystano przy oszacowaniu udziałów poszczególnych terapii w ramach SOC (rozdz. 2.4, █████). Przyjęto, że przy przejściu na kolejną linię leczenia, rozkład pacjentów pomiędzy stosowanymi poprzednio schematami oraz poszczególnymi liniami leczenia będzie zachowany oraz przesunięty o jedną linię.

Tabela 65.
Rozkład pacjentów na kolejnej linii leczenia w zależności od zastosowanego schematu oraz od obecnej linii leczenia

Parametr	II linia	III linia	IV linia	≥ V linia
Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu (dwie linie wcześniej) CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	████	████	████	████
Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu (dwie linie wcześniej) CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	████	████	████	████

Postępując analogicznie jak dla SOC, skompilowano dane o rozkładzie pacjentów z danymi o częstościach stosowania poszczególnych schematów (██████). Ze względu na brak danych o stosowanych schematach na kolejnej linii leczenia w przyjętej populacji docelowej, wykorzystano dane otrzymane z przeprowadzonych ankiet. Uwzględniono interwencje, które stosowane są u co najmniej 10% pacjentów.

Tabela 66.
Częstość stosowania poszczególnych schematów na kolejnej linii leczenia

Schemat leczenia	Częstość stosowania	Przeskalowane dane uwzględnione w analizie
BEND + RTX	████	█
HDMP + RTX	████	████
FCR - lite	████	█
CCR - lite	████	█
R-CHOP/R-CVP	████	█
R-CD	████	████
CLB + RTX	████	████
R-CHOP	████	█
CHOP	████	█
COP	████	█
inhibitor kinazy	████	█
inhibitor bcl2	████	█
badania kliniczne	████	█
chlorambucyl/bez leczenia	████	█

Na koszt kolejnej linii leczenia składają się koszty leków wchodzących w skład poszczególnych schematów (rozdz. 3.9.2.1) oraz koszty ich podania (rozdz. 3.9.2.2). Uwzględniając dyskontowanie oraz przyjętą krzywą modelującą czas do progresji na kolejnej linii leczenia oszacowano średni koszt schematów oraz koszt ich podania jaki generuje pacjent otrzymujący kolejną linię leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono koszty kolejnej linii leczenia (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt kolejnej linii leczenia

Wariant	Koszty leków	Koszty podania	Razem
bez RSS	105 521,16 zł	10 397,26 zł	115 918,42 zł
z RSS	78 508,81 zł		88 906,07 zł

3.9.7. Koszt opieki terminalnej

W ramach kosztu opieki terminalnej przyjęto koszt 28-dniowego (1 cykl) pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym. Koszt opieki terminalnej jest naliczany w modelu w ostatniej fazie życia pacjenta.

Na podstawie zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ [48] ustalono taryfy dla świadczeń w hospicjum stacjonarnym oraz świadczeń w hospicjum domowym (Tabela 68)

Tabela 68.
Koszt opieki terminalnej – koszty jednostkowe

Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10
	5.15.00.0000147	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	7,95
	5.15.00.0000148	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	9,80
	Średnia świadczenia:		7,95
Świadczenia w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	Osobodzeń w hospicjum domowym	1,00

Wycenę punktu rozliczeniowego w ramach opieki hospicyjnej przeprowadzono na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ w Polsce [49] (Tabela 69).

Tabela 69.
Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu	
		Świadczenie w hospicjum domowym	Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	55,28	55,28
Kujawsko-pomorski	Hospicjum im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki Przy Parafii Świętych Polskich Braci Męczenników	56,19	56,19
Lubelski	Lubelskie Towarzystwo Przyjaciół Chorych "Hospicjum Dobrego Samarytanina" w Lublinie	48,54	56,19
Lubuski	Hospicjum Św. Kamila	47,00	46,00
Łódzki	Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Bechatowie	56,19	56,19
Małopolski	Towarzystwo Przyjaciół Chorych "Hospicjum im. Św. Łazarza"	50,57	56,19
Mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji	56,19	56,19

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu	
		Świadczenie w hospicjum domowym	Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym
	Hospicjum Onkologiczne w Warszawie		
Opolski	Ośrodek Medyczny „Samarytanin”	47,30	47,30
Podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	52,00	52,00
Podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	56,19	56,19
Pomorski	Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej	56,19	56,19
Śląski	Powiatowy Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej	55,95	56,19
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	52,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Stowarzyszenie Na Rzecz Hospicjum Elbląskiego	52,00	56,19
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	56,19	56,19
Zachodniopomorski	Dom Hospicyjno-Opiekuńczy Caritas im. Biskupa Czesława Domina	50,00	50,00
Średnia		52,99	54,03

Na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2016 roku [50] oszacowano odsetki pacjentów objętych opieką domową lub hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Tabela 70.
Koszt opieki paliatywnej

Świadczenie	Liczba pacjentów objętych opieką	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2016 roku	Średni koszt dla jednego pacjenta
Domowa opieka hospicyjna	787	74%	1 483,62 zł
Opieka stacjonarna	270	26%	12 027,08 zł
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki			4 176,84 zł

4. WYNIKI

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

4.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent

[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 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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

4.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 90.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (30, rozdz.2.6)	█ (rozdz.2.6)	Ze względu na niepewność ekstrapolacji wyników dla OS w horyzoncie czasowym wynoszącym 30 lat, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę wpływu █ (mediana OS dla IBR) horyzontu na wyniki analizy
2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, rozdz. 2.10)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (rozdz. 2.10)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
3a		<u>Krzywe dla IBR:</u> Krzywa wykładnicza dla PFS Krzywa Weibulla OS Krzywa Weibulla dla czasu trwania terapii <u>Populacja:</u> pacjenci bez del(17p) (Tabela 14, Tabela 18)	
3b	<u>Krzywe dla IBR:</u> Krzywa Weibulla dla PFS Krzywa Weibulla dla OS Krzywa Weibulla dla czasu trwania terapii <u>Populacja:</u> pacjenci bez del(17p) (Tabela 14, Tabela 18)	<u>Krzywe dla IBR:</u> Krzywa Weibulla dla PFS Krzywa wykładnicza OS Krzywa Weibulla dla czasu trwania terapii <u>Populacja:</u> pacjenci bez del(17p) (Tabela 14, Tabela 18)	Ze względu na niepewność związaną z ekstrapolacją krzywych OS i PFS, sprawdzono wpływ kształtu krzywych na wyniki analizy, poprzez wygenerowanie wyników dla krzywych wykładniczych. Testowano, także wybór populacji, dla której oszacowano krzywe PFS, OS i czasu trwania terapii dla IBR.
3c		<u>Krzywe dla IBR:</u> Krzywa Weibulla dla PFS Krzywa Weibulla dla OS Krzywa wykładnicza dla czasu trwania terapii <u>Populacja:</u> ITT (Tabela 14, Tabela 18)	
4	Czas trwania leczenia HDMP + RTX (5 cykli, rozdz. 3.3.2)	3 cykle (rozdz. 3.3.2)	Ze względu na różnice w wartościach użyteczności jakie otrzymano z badania klinicznego dla polskich norm, w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz z uwzględnieniem norm brytyjskich.
5	Użyteczności (określone przy użyciu polskich norm, Tabela 29)	Określone przy użyciu norm brytyjskich (Tabela 29)	Ze względu na wysokie użyteczności jakie otrzymano z badania klinicznego dla polskich norm, w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz z uwzględnieniem niższych wartości.
6	Odsetek pacjentów otrzymujących po progresji kolejną linię leczenia (100%, rozdz. 3.6)	█ (rozdz. 3.6)	W ramach analizy podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci będą kierowani na kolejną linię leczenia. Ze względu na brak danych obserwacyjnych potwierdzających

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			przyjęte założenie, przeprowadzono analizę wpływu tego parametru, przyjmując odsetek z badania klinicznego
7a	Koszty SOC (rozdz. 3.9.2)	Minimalna wartość (rozdz. 3.9.2)	Koszt terapii SOC oszacowano w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów w zakresie interwencji stosowanych u pacjentów CLL. Ze względu na niepewność otrzymanych danych, w analizie wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny w celu określenia wpływu kosztów związanych z SOC na wyniki analizy.
7b		Maksymalna wartość (rozdz. 3.9.2)	
8a	Powierzchnia ciała (1,9 m ² , Tabela 7)	1,78 m ² (Tabela 7)	Dawkowanie leków stosowanych w ramach SOC jest zależne od powierzchni ciała. W celu określenia wpływu tego parametru na wyniki uwzględniono alternatywny wariant, na podstawie polskich danych populacyjnych.
8b		2,00 m ² (Tabela 7)	

5.2. Wyniki

5.2.1. Perspektywa NFZ

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

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

[REDACTED]

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

5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 95).

Tabela 95.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Optymistyczny		
Pesymistyczny		
Optymistyczny		
Pesymistyczny		

6. WALIDACJA

6.1. 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.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [5].

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1 i A.4).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla IBR stosowanego w populacji docelowej niniejszej analizy, z tego względu uwzględniono analizy, w których populacja była zbliżona do populacji docelowej. Do analizy włączono 9 publikacji, z czego 6 uwzględniono w ramach walidacji konwergencji. Ze względu na brak danych w zakresie QALY nie możliwe było porównanie z Costa 2016 [51], SMC 2016 [52], SMC 2017 [53].

Populacja przyjęta w niniejszej analizie jest podgrupą pacjentów z populacji docelowej w analizie AOTMiT 2015 [20], którą stanowili pacjenci z CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii. Efektywność IBR oparto na danych z badania RESONATE z 9-miesięcznego okresu obserwacji, dlatego w celu przeprowadzenia porównania dostosowano model poprzez oszacowanie krzywych PFS i OS w oparciu o dane dla populacji ITT z badania RESONATE (jeden z wariantów analizy wrażliwości).

Tabela 96.
Porównanie wyników AOTMiT 2015 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	Dopasowane parametry	QALY
		IBR
Niniejsza analiza	Horyzont: 20 lat	■
AOTMiT 2015 [20]	Efektywność IBR: populacja ITT	4,442

Przyczyną niewielkiej różnicy między wartościami QALY dla IBR mogą być różne użyteczności stanów zdrowia oraz fakt, że w niniejszej analizie wykorzystano dane z dłuższego okresu (3,5-letniego) z badania RESONATE w zakresie PFS i OS dla IBR.

W analizie ekonomicznej NICE 2016 [26] porównano IBR z SOC u pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Struktura modelu jest taka sama jak w niniejszej analizie. W wyniku dostosowania horyzontu analizy uzyskano znaczną różnicę dla wartości inkrementalnej QALY. Główną przyczyną różnic w wynikach są przyjęte dane dla efektywności IBR oraz użyteczności. Poniżej w tabeli zamieszczono kolejne etapy dostosowywania modelu i uzyskane wyniki (Tabela 97).

Tabela 97.
Porównanie wyników NICE 2016 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	Dopasowane parametry	ΔQALY
		IBR vs SOC
NICE 2016	–	3,289
Niniejsza analiza	Horyzont: 20 lat	■
	Horyzont: 20 lat Efektywność IBR: populacja ITT	■
	Horyzont: 20 lat Efektywność IBR: populacja ITT Użyteczności: normy brytyjskie	■

Przyjęte dane o efektywności IBR w populacji ITT nie są równe danym przyjętym w analizie ocenianej przez NICE, ponieważ są oszacowane na podstawie dłuższego okresu obserwacji z badania RESONATE – co stanowi najprawdopodobniej przyczynę dalszego występowania różnic w wynikach analiz.

Porównanie wyników z danymi z publikacji Welten 2016 [54] możliwe jest jedynie w zakresie wartości QALY dla IBR, ponieważ wśród przyjętych w badaniu komparatorów, nie znalazł się komparator rozważany w niniejszej analizie. Struktura modelu jest taka sama jak w niniejszej analizie. Populację, w której oceniano skuteczność IBR stanowili pacjenci z opornym/nawrotowym CLL. W związku z tym dostosowano model poprzez wybór krzywych PFS i OS dla IBR oszacowanych dla populacji ITT z badania RESONATE. Wyniki porównania zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 98).

Tabela 98.
Porównanie wyników Welten 2016 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	Dopasowane parametry	QALY - IBR
Welten 2016 [54]	–	5,08
Niniejsza analiza	Horyzont 30 lat Dyskontowanie (efekty zdrowotne): 1,5%	■
	Horyzont 30 lat Dyskontowanie (efekty zdrowotne): 1,5% Efektywność IBR: populacja ITT	■
	Horyzont 30 lat Dyskontowanie (efekty zdrowotne): 1,5% Efektywność IBR: populacja ITT Użyteczności: PFS: 0,763, spadek związany z progresją: -0,098	■

Stopniowe dostosowywanie modelu, w zakresie populacji oraz użyteczności zredukowało różnicę otrzymaną między wartościami QALY. Ze względu na brak szczegółowych danych wykorzystanych w modelu brak jest możliwości wskazania przyczyn otrzymanych różnic.

W odnalezionym posterze konferencyjnym Hassan 2017 [55] zamieszczono wyniki inkrementalne porównania IBR z wyborem lekarza u pacjentów opornym/nawrotowym CLL. Analizę przeprowadzono z perspektywy angielskiego płatnika publicznego, w związku z tym przyjęto użyteczności stanów zdrowia obliczone przy użyciu norm brytyjskich. Otrzymane wyniki są zbieżne.

Tabela 99.
Porównanie wyników Hassan 2017 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	Dopasowane parametry	ΔQALY (IBR vs SOC)
Hassan 2017	Horyzont: 20 lat Efektywność IBR: populacja ITT	3,07
Niniejsza analiza	Użyteczności: normy brytyjskie	■

W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki porównania z analizą ekonomiczną pCODR 2015 [56]. Uzyskane wyniki znacząco się różnią. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących metodyki analizy oraz przyjętych danych brak jest możliwości określenia przyczyn uzyskanych różnic.

Tabela 100.
Porównanie wyników pCORD 2015 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	Dopasowane parametry	ΔQALY
		IBR vs SOC
Niniejsza analiza		■
pCORD 2015	Horyzont: 10 lat	1,19

Analizę Sorensen 2016 [57] przeprowadzono również w szerszej populacji docelowej (pacjenci z opornym/nawrotowym CLL). Poniżej zamieszczono przeprowadzone porównanie wyników zdrowotnych dla porównania IBR vs SOC wraz z stopniowym dostosowaniem przyjętych założeń.

Tabela 101.
Porównanie wyników Sorensen 2016 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	Dopasowane parametry	QALY		
		IBR	SOC	IBR vs SOC
Sorensen 2016 [57]	–	4,69	1,34	3,35
Niniejsza analiza	Horyzont 30 lat Dyskontowanie (efekty zdrowotne): 3%	■	■	■
	Horyzont 30 lat Dyskontowanie (efekty zdrowotne): 3% Efektywność IBR: populacja ITT	■	■	■
	Horyzont 30 lat Dyskontowanie (efekty zdrowotne): 3% Efektywność IBR: populacja ITT Użyteczności: wartość początkowa :0,76, PFS: 0,80, spadek związany z progresją: -0,10	■	■	■

Po dostosowaniu podstawowych parametrów modelu (horyzont, stopa dyskontowa) otrzymano znaczne różnice w wynikach między niniejszą analizą a analizą Sorensen 2016. W odnalezionej analizie do oceny efektywności IBR wykorzystano dane z badania RESONATE dla wszystkich pacjentów w nim biorących udział, dlatego wygenerowano wyniki z wykorzystaniem danych dla populacji ITT. Dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia przyjęte w publikacji Sorensen 2016. Dokonane zmiany zredukowały początkowe różnice. Wpływ na niewielką różnicę jaka pozostała może mieć fakt, że w niniejszej analizie wykorzystano dane z dłuższego obserwacji z badania RESONATE niż w Sorensen 2016.

6.3. 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.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki z zakresie PFS i OS uzyskane z niniejszej analizy z wynikami raportowanymi w publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 [25]. Jest to jedyne odnalezione badanie obserwacyjne dotyczące efektywności ocenianej interwencji w populacji polskiej. Badaniem objęto pacjentów z CLL/SLL, którzy otrzymywali IBR w ramach tzw. *compassionate use*. Jest to procedura, która pozwala na udostępnienie leku będącego w fazie badań klinicznych pacjentom, których nie można w skuteczny sposób leczyć za pomocą obecnie dostępnych produktów leczniczych. Do programu kwalifikowano pacjentów, którzy spełniali co najmniej jeden z następujących warunków:

- obecność del(17p),
- niepowodzenie 2 lub więcej linii leczenia, w tym co najmniej jednej opartej o analogi puryn,
- czas bez progresji krótszy niż 24 miesiące po leczeniu schematem opartym o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty CD20,

- utrata odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię, brak odpowiedzi lub progresja w trakcie leczenia,
- przeciwwskazania do leczenia opartego o analogi puryn.

Populacja, dla której przedstawiono wyniki jest szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy. Uwzględnia ona również pacjentów z del(17p) (18,4% z potwierdzoną del(17p), u 42% brak danych w tym zakresie) oraz chorych z SLL (3%) co może wpływać na otrzymane wyniki. Poniżej w tabeli zamieszczono porównanie wyników raportowanych w publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 oraz danych wynikających z modelu. (Tabela 102)

Tabela 102.
Walidacja zewnętrzna modelu z polskim danymi obserwacyjnymi

Parametr	Iskierka-Jażdżewska 2017	Model
PFS (12 miesiąc)	79,7%	■
OS (12 miesiąc)	81,8%	■
OS – bez del(17p) (12 miesiąc)	84,5%	■

W badaniu obserwacyjnym otrzymano gorsze wyniki. Powodem tego może być, fakt że w ramach programu IBR otrzymywali również pacjenci, którzy osiągnęli w skali sprawności ECOG wartość 2 lub więcej, podczas gdy pacjenci z takim wynikiem byli wykluczeni z badania klinicznego RESONATE. W badaniu Iskierka-Jażdżewska 2017 wykazano, że grupa pacjentów z wynikiem ECOG 2–4 uzyskała istotnie statystycznie gorsze wyniki niż grupa chorych z ECOG 0–1 w zakresie przeżycia (HR = 5,73, $p < 0,001$). Pacjenci z wynikiem ECOG ≥ 2 stanowili około 30% populacji w publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017. W świetle powyższych obserwacji, włączenie tej grupy pacjentów może być przyczyną otrzymanych różnic.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej [REDACTED] terapia z zastosowaniem IBR jest opłacalna w porównaniu z aktualnie stosowaną praktyką kliniczną, tj. terapią standardową.

Aktualnie w Polsce, pacjenci z szybkim nawrotem lub opornością po CIT nie mają dostępu do skutecznych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie remisji choroby, co potwierdzają także opinie ekspertów oraz wytyczne praktyki klinicznej i obecna sytuacja refundacyjna w Polsce. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii CLL. Ibrutinib, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

8. OGRANICZENIA

- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla IBR określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.
- Ze względu na małą liczebność subpopulacji zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy w badaniu RESONATE, skuteczności IBR określono w oparciu o dane dla szerszej populacji (pacjenci z badania RESONATE bez del(17p)). Wyniki przeprowadzonej analizy post-hoc wskazują, że efektywność IBR w subpopulacji zgodnej z populacją docelową jest zbliżona do efektywności w populacji ITT.
- W ramach porównania pośredniego IBR vs SOC uwzględniono współczynniki HR dla populacji ogólnej ze względu na brak danych dotyczących HR w populacji docelowej oraz w populacji pacjentów bez del(17p) dla porównania SOC vs OFA w badaniu Osterborg 2016.
- Przeżycie całkowite pacjentów leczonych SOC względem pacjentów leczonych OFA z badania Osterborg 2016 jest zawyżone jako, że pacjenci leczeni SOC po progresji mieli możliwość przejścia na terapię OFA (*cross over*). W konsekwencji modelowanie OS dla SOC przeprowadzono w sposób konserwatywny.
- Udziały poszczególnych schematów stosowanych w ramach SOC określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Udziały te nie są jednakowe jak udziały schematów w badaniu Osterborg 2016, na podstawie którego przeprowadzono modelowanie efektywności terapii. Przeprowadzona analiza wrażliwości dla kosztów SOC uwzględniająca koszt minimalny i maksymalny spośród uwzględnionych schematów wykazała, że pomimo szerokiego zakresu testowanych wariantów, wnioski wynikające z analizy pozostają niezmiennie (brak zmiany jakościowej w wynikach).
- Brak jest danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia. W związku z tym przyjęto, że stosowana będzie SOC, zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów.
- Brak jest danych o odsetku pacjentów, jaki w wyniku progresji po zastosowaniu ocenianych interwencji otrzyma kolejną linię leczenia. Sugerując się szerokim zakresem liczby dotychczasowym linii leczenia w polskim badaniu obserwacyjnym oraz wynikami ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych przyjęto, że wszyscy pacjenci kierowani są dalsze aktywne leczenie.
- Brak jest danych pozwalających na określenie skuteczności terapii w ramach kolejnej linii. W analizie wykorzystano dane badania Furman 2014. Badanie to zostało uwzględnione jako, że populacja tego badania jest zbliżona do populacji pacjentów z badań dla IBR. Podejście takie

zastosowano w innej analizie dla IBR ocenianej przez AOTMiT, a także w analizie przedłożonej NICE, w ramach której założenie to zostało dodatkowo skonsultowane z ekspertami klinicznymi.

- Koszty monitorowania terapii i koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia CLL. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności ibrutinibu (Imbruvica®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty CD-20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia CIT, z wyłączeniem pacjentów z del(17p) i/lub mutacją TP53, czyli pacjentów, dla których lek Imbruvica® jest obecnie refundowany.

W celu oceny opłacalności wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego wykorzystany wcześniej m.in. w ramach analizy ekonomicznej przedłożonej NICE. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

Efektywność terapii IBR określono na podstawie danych dla subpopulacji z badania RESONATE – subpopulacji pacjentów bez del(17p). Pacjenci z del(17p) mogą być obecnie leczeni IBR w ramach programu lekowego, więc wnioskowane poszerzenie populacji refundacyjnej nie obejmuje tej grupy pacjentów. Przyjmując dane dla pacjentów bez del(17p) uwzględniono zatem subpopulację z badania RESONATE, która jest szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy, ale nie uwzględnia pacjentów wykluczonych z populacji docelowej niniejszej analizy.

Odnalezione dane dla komparatora pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego z terapią standardową, przy czym w ramach tego porównania przyjęto konserwatywne założenie związane z nieuwzględnieniem korekty dla efektu *cross-over* (dla porównania OFA vs SOC z badania Osterborg 2016), co wiąże się z zawyżeniem przeżycia całkowitego dla pacjentów stosujących terapię standardową. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wyniki dla populacji ogólnej z badań RESONATE i Osterborg 2016 ze względu na brak danych dla stosownych subpopulacji dla porównania OFA vs SOC.

Udziały poszczególnych schematów stosowanych w ramach SOC określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Udziały te nie są jednakowe jak udziały schematów w badaniu Osterborg 2016, na podstawie którego przeprowadzono modelowanie efektywności terapii. Przeprowadzona analiza wrażliwości dla kosztów SOC uwzględniająca koszt minimalny i maksymalny spośród uwzględnionych schematów wykazała, że pomimo szerokiego zakresu testowanych wariantów, wnioski wynikające z analizy pozostają niezmiennie (brak zmiany jakościowej w wynikach).

W analizie założono, że pacjenci po progresji w ramach IBR lub SOC stosują maksymalnie jedną kolejną linię leczenia. Uwzględnienie rzeczywistej ścieżki terapeutycznej w analizie i modelowanie wielu linii leczenia w znacznym stopniu skomplikowałoby obliczenia. Jednocześnie ograniczenie liczby

kolejnych linii leczenia do jednej stanowi podejście konserwatywne, gdyż zmniejsza koszty w ramieniu interwencji mniej skutecznej (tj. zaniża koszty w ramieniu SOC).

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce, pacjenci z szybkim nawrotem lub opornością po CIT nie mają dostępu do skutecznych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie remisji choroby, co potwierdzają także opinie ekspertów oraz wytyczne praktyki klinicznej i obecna sytuacja refundacyjna w Polsce. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii CLL. Ibrutinib, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████. (2018) Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutinib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. HTA Consulting 2018.
2. ESMO. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations> (25.5.2018).
3. DGHO. (2017) Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Leitlinie. Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl> (25.5.2018).
4. Alberta Health Service. (2017) Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Practice Guideline. version 4. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-ctl.pdf>.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych. Warszawa 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
6. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1>.
8. (2009) NICE. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/resources/rituximab-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598435675845>.
9. (2010) NICE. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193/resources/rituximab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598554928581>.
10. (2010) NICE. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. Technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/resources/ofatumumab-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-82600185835717>.
11. ██████████. (2018) Analiza wpływu na budżet. Ibrutinib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. HTA Consulting 2018.
12. Program lekowy „B.92. Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (13.2.2018).
13. ██████████. (2018) Analiza kliniczna. Ibrutinib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym.
14. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <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-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (13.2.2018).
15. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien SM, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jäger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Thornton P, Pagel JM, Burger JA, i in. (2017) Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. *JCO* 35(15_suppl):7510–7510.
16. Analiza ekonomiczna. Idelalizyb (Zydelig®) w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. AOTMiT 2017 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AW/071_AW_3_OT.4351.22.2017_Zydelig_CLL_2017.08.03.pdf.
17. Tablice trwania życia 1990-2016. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (14.2.2018).

18. Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson P-O, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo M, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhman G, Gorczyca M, i in. (2016) Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 57(9):2037–2046.
19. Hillmen P, Fraser G, Jones J, Rule S, O'Brien S, Dilhuydy MS, Jaeger U, Grosicki S, Cymbalista F, Sun S, Ninomoto J, Mahler M, Cheng M, Diels J, Clow F, i in. (2015) Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. *Blood* 126(23):2944–2944.
20. Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2016 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AW/056_AW_3_OT-4351-2_Imbruvica_CLL_2016.03.31.pdf (15.11.2016).
21. Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, Stoskus M, Gineikiene E, Sejoniene J, Deguly A, Zvirblis T, Griskevicius L. (2011) Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 52(6):1055–1065.
22. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. (2008) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 22(11):2048–2053.
23. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamrozik K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47(3):169–183.
24. Rossignol J, Michallet A-S, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, Dulery R, Leleu X, Cazin B, Ysebaert L. (2011) Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 25(3):473–478.
25. Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, Mądro E, Hołojda J, Piotrowska M, Zaucha JM, Piszczek W, Szeremet A, Wojciechowska M, Steckiewicz P, Knopińska-Postuszny W, Osowiecki M, Drozd-Sokołowska J, Kumiega B, i in. (2017) Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk. Lymphoma* 58(10):2485–2488.
26. Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers>.
27. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, i in. (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 370(11):997–1007.
28. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PAH, Becker U, Lloyd AJ. (2015) Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk. Lymphoma* 56(5):1320–1326.
29. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European Journal of Health Economics* 14(5):749–759.
30. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes* 8(1):50.
31. Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Priaux J. Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/0?pdfid=18214> (6.4.2018).
32. Golicki D, Niewada M, Hout B van, Janssen MF, Pickard AS. (2014) Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe. *Value Health Reg Issues* 4:19–23.
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/51/>.
34. Zarządzenie Nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252018dgl,6743.html> (27.3.2018).
35. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (15.11.2016).
36. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html>.

37. Zarządzenie nr 117/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie szczegółowych warunków umów w systemie podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1172017dsoz,6691.html> (14.2.2018).
38. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html>.
39. Statystyka JGP. Dostęp: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (15.11.2016).
40. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (14.2.2018).
41. Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-142018dsoz,6732.html> (9.3.2018).
42. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 371(3):213–223.
43. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2016 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/AW/110_AW_2_OT_4351_17_%20AVASTIN_RS_M_2016.06.24.pdf.
44. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622016dsoz,6502.html> (15.11.2016).
45. Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, Kus K, Paczkowska A. (2010) Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. *Nadciśnienie tętnicze* 14(6):460–473.
46. Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. (2009) DEcyzje TErapeutyczne w leczeniu Nadciśnienia Tętniczego w Polsce - porównanie postępowania lekarzy POZ i kardiologów - wyniki badania DETENT. *Nadciśnienie tętnicze* 13(2):82–95.
47. List of DDDs combined products. Dostęp: https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products (12.4.2018).
48. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-832017dsoz,6637.html> (14.2.2018).
49. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=02> (15.11.2016).
50. Sprawozdanie merytoryczne Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok obrotowy 2016. Dostęp: <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2016/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2016.pdf> (14.2.2018).
51. Costa S. A cost-effectiveness evaluation of ibrutinib for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) in British Columbia, Canada. *38th Annual North American Meeting of the Society for Medical Decision Making*; 25 października 2016.
52. (2016) Assessment of ibrutinib 140mg hard capsules (Imbruvica®). SMC No. (1151/16). Dostęp: http://scottishmedicines.org.uk/files/advice/ibrutinib__Imbruvica__CLL_FINAL_July_2016_Amended_30.07.16_for_website.pdf.
53. (2017) Assessment of ibrutinib 140mg hard capsules (Imbruvica®). SMC No. (1151/16). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1804/ibrutinib_imbruvica_resub_final_march_2017_for_website.pdf (6.4.2018).
54. Welten H, Ignacio T, Verheggen B. Cost-effectiveness of ibrutinib in adult patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia in the Netherlands. Dostęp: <https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/68766?pdfid=48387> (6.4.2018).
55. Hassan F, Peng S, Dorman E, Sorensen S, Thompson G, Lee J. Cost-effectiveness of ibrutinib in patients with relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL) in England. Dostęp: <https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/77799?pdfid=53240> (6.4.2018).

56. (2016) pCODR. Final Economic Guidance Report. Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer – Resubmission. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_egr.pdf.
57. Sorensen S, Peng S, Dorman E, Cote S, Tambour M, Pan F, Sengupta N. (2016) The Cost-Effectiveness of Ibrutinib in Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Health Economics & Outcome Research: Open Access* 2(4):1–9.
58. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (14.11.2016).
59. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (14.11.2016).
60. CEA Registry Website. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx>.
61. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (14.11.2016).
62. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: http://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (14.11.2016).
63. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (14.11.2016).
64. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (14.11.2016).
65. Scottish Medicines Consortium Home. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (14.11.2016).
66. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (15.11.2016).
67. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N, Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jaeger U, Barr P, Furman R, Kipps T, Cymbalista F, Thornton P, Caligaris-Capio F, i in. (2014) Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood* 124:3331.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

[REDACTED]	[REDACTED]	22
[REDACTED]	[REDACTED]	23
[REDACTED]	[REDACTED]	24
[REDACTED]	[REDACTED]	24
[REDACTED]	[REDACTED]	24
Tabela 6.	Charakterystyki początkowe pacjentów	30
Tabela 7.	Powierzchnia ciała – dane uwzględnione w analizie	30
Tabela 8.	Wartości AIC i BIC dla OS – populacja bez del(17p)	32
Tabela 9.	Wartości AIC i BIC dla OS – populacja ITT	33
Tabela 10.	Wartości AIC i BIC dla PFS – populacja bez del(17p)	34
Tabela 11.	Wartości AIC i BIC dla PFS – populacja ITT	36
Tabela 12.	Przeżycie całkowite – HR – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC	37
Tabela 13.	Przeżycie wolne od progresji – HR – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC	39
Tabela 14.	OS i PFS dla IBR - podsumowanie	39
Tabela 15.	HR dla IBR vs SOC – podsumowanie	40
Tabela 16.	Wartości AIC i BIC dla czasu trwania terapii IBR – populacja bez del(17p)	40
Tabela 17.	Wartości AIC i BIC dla czasu trwania terapii IBR – populacja ITT	41
Tabela 18.	Czas trwania terapii dla IBR – podsumowanie wariantów	43
Tabela 19.	Maksymalny czas terapii komparatorami	43
Tabela 20.	Odpowiedź na leczenie	44
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane – częstość	44
Tabela 22.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2016)	46
Tabela 23.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Kosmas 2015	47
Tabela 24.	Wartości użyteczności z badania Tolley 2013	48
Tabela 25.	Wartości użyteczności z badania Beusterien 2010	49
Tabela 26.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Ferguson 2008	49
[REDACTED]	[REDACTED]	50
[REDACTED]	[REDACTED]	51
Tabela 29.	Wartości użyteczności przyjęte do analizy	52
Tabela 30.	Spadki użyteczności przyjęte do analizy	52
Tabela 31.	Średnie spadki użyteczności związane z występowaniem AE dla ocenianych interwencji	53
Tabela 32.	Koszt preparatu Imbruvica®	54
Tabela 33.	Koszt diagnostyki w programie lekowym	54
Tabela 34.	Dawkowanie w schematach chemioterapii	55
Tabela 35.	Koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii za 1 mg	55
Tabela 36.	Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ, z RSS	56
Tabela 37.	Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ, bez RSS	56
Tabela 38.	Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ + pacjent, z RSS	57
Tabela 39.	Koszt terapii standardowej – analiza podstawowa - perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS	57
Tabela 40.	Założenia wykorzystane przy oszacowaniu kosztów podania leków	58
Tabela 41.	Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii	59

Tabela 42.	Wartość punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań.....	59
Tabela 43.	Koszt podania dla terapii standardowej.....	60
Tabela 44.	Koszt porady ambulatoryjnej -BSC.....	61
Tabela 45.	Koszt porady ambulatoryjnej - chemioterapia.....	61
Tabela 46.	Koszt hospitalizacji.....	62
Tabela 47.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.....	62
Tabela 48.	Koszt przetoczenia płytek krwi.....	62
Tabela 49.	Koszt terapii czynnikiem G-CSF.....	63
Tabela 50.	Koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin.....	65
Tabela 51.	Wyniki ankiet dot. zużycia zasobów w zależności od stanu zdrowia.....	65
Tabela 52.	Koszty monitorowania terapii.....	67
Tabela 53.	Koszt leczenia niedokrwistości.....	68
Tabela 54.	Koszt darbopoetyny.....	68
Tabela 55.	Specjalistyczne porady ambulatoryjne – nadciśnienie tętnicze.....	68
Tabela 56.	Koszty wizyt specjalistycznych – nadciśnienie tętnicze.....	69
Tabela 57.	Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego.....	70
Tabela 58.	Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego.....	70
Tabela 59.	Koszt leczenia neutropenii.....	70
Tabela 60.	Koszt leczenia małopłytkowości.....	71
Tabela 61.	Koszt hospitalizacji spowodowanej zapaleniem płuc.....	71
Tabela 62.	Koszt hospitalizacji spowodowanej posocznicą.....	71
Tabela 63.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - podsumowanie.....	72
Tabela 64.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w poszczególnych schematach leczenia.....	72
Tabela 65.	Rozkład pacjentów na kolejnej linii leczenia w zależności od zastosowanego schematu oraz od obecnej linii leczenia.....	72
Tabela 66.	Częstość stosowania poszczególnych schematów na kolejnej linii leczenia.....	73
Tabela 67.	Koszt kolejnej linii leczenia.....	73
Tabela 68.	Koszt opieki terminalnej – koszty jednostkowe.....	74
Tabela 69.	Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.....	74
Tabela 70.	Koszt opieki paliatywnej.....	75
	76
	76
	77
	77
	77
	78
	78
	78
	78
	81
	82
	82
	82
	82
	83
	83
	83
	84
	87
Tabela 90.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	88

		90
		91
		92
		93
Tabela 95.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	95
Tabela 96.	Porównanie wyników AOTMiT 2015 z niniejszą analizą	97
Tabela 97.	Porównanie wyników NICE 2016 z niniejszą analizą	97
Tabela 98.	Porównanie wyników Welten 2016 z niniejszą analizą	98
Tabela 99.	Porównanie wyników Hassan 2017 z niniejszą analizą	98
Tabela 100.	Porównanie wyników pCORD 2015 z niniejszą analizą	98
Tabela 101.	Porównanie wyników Sorensen 2016 z niniejszą analizą	99
Tabela 102.	Walidacja zewnętrzna modelu z polskim danymi obserwacyjnymi	100
Tabela 102.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	114
Tabela 103.	Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed	117
Tabela 104.	Strategia przeszukania w bazie Cochrane	117
Tabela 105.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	118
Tabela 106.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w bazie PubMed	119
Tabela 107.	Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia	121
Tabela 109.	Monitorowanie terapii IBR – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie	121
Tabela 110.	Monitorowanie terapii IBR – koszty w zależności od odpowiedzi	122
Tabela 111.	Monitorowanie terapii IBR – średni koszt	122
Tabela 112.	Monitorowanie terapii SOC – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie	122
Tabela 113.	Monitorowanie terapii SOC – koszty w zależności od odpowiedzi	123
Tabela 114.	Monitorowanie terapii SOC – średni koszt	123
Tabela 115.	Monitorowanie terapii po progresji (kolejna linia) – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie	124
Tabela 116.	Monitorowanie terapii po progresji (kolejna linia) – średni koszt	124
Tabela 117.	Monitorowanie terapii po progresji (BSC) – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie	125
Tabela 118.	Monitorowanie terapii po progresji (BSC) – średni koszt	125
		126
		127
		128
Tabela 121.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	130
Tabela 122.	Uwagi AOTMiT do wcześniejszej analizy CUA dla IBR	134

Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie całkowite dla IBR – populacja bez del(17p)	32
Wykres 2.	Przeżycie całkowite dla IBR – populacja ITT	34
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji dla IBR – populacja bez del(17p)	35
Wykres 4.	Przeżycie wolne od progresji dla IBR – populacja ITT	36
Wykres 5.	IBR vs SOC – krzywe OS – analiza podstawowa	38

Wykres 6. IBR vs SOC – krzywe PFS – analiza podstawowa	39
Wykres 7. Czas trwania terapii IBR – populacja bez del(17p).....	41
Wykres 8. Czas trwania terapii IBR – populacja ITT	42
.....	79
.....	80
.....	80
.....	81
.....	85
.....	85
.....	86
.....	87

Spis rysunków

Rysunek 1. Zestawienie schematów stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej terapii \geq II linii CLL w Polsce z terapiami stosowanymi w ramach ramienia kontrolnego (SOC) z badania Osterborg 2016	16
Rysunek 2. Schemat modelu	21
Rysunek 3. Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. ibrutynibu we wnioskowanej populacji docelowej	119
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z CLL	120

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 103.

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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5, 4.2.3, 4.3.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.4
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4.2, 4.3
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;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 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 (...)	-
§ 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.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 4, 5
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 4
§ 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.	
	Rozdz. 0
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	
	Rozdz. 3.8, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
	Rozdz. 5.1, 5.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
	Rozdz. 2.6
§ 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.	
	Rozdz. A.1.1, A.1.2

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;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

ANEKS A.

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania IBR u pacjentów z CLL z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [58],
- Cochrane [59],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [60],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [61],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [62],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [63],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [64],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [65],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [66].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 15 marca 2018 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 104, Tabela 105, Tabela 106).

Tabela 104.
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic) OR CLL OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	28 607
#2	ibrutinib OR Ibrutinib exp. OR Imbruvica OR PCI32765	1 186
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 093 560
#4	#1 AND #2 AND #3	15
Data ostatniego przeszukania: 15 marzec 2018		

Tabela 105.
Strategia przeszukania w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic) OR CLL OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"	1 386

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	ibrutinib OR Ibrutinib exp. OR Imbruvica OR PCI32765	277
#3	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models")	66 667
#4	#1 AND #2 AND #3	5
Data ostatniego przeszukania: 15 marzec 2018		

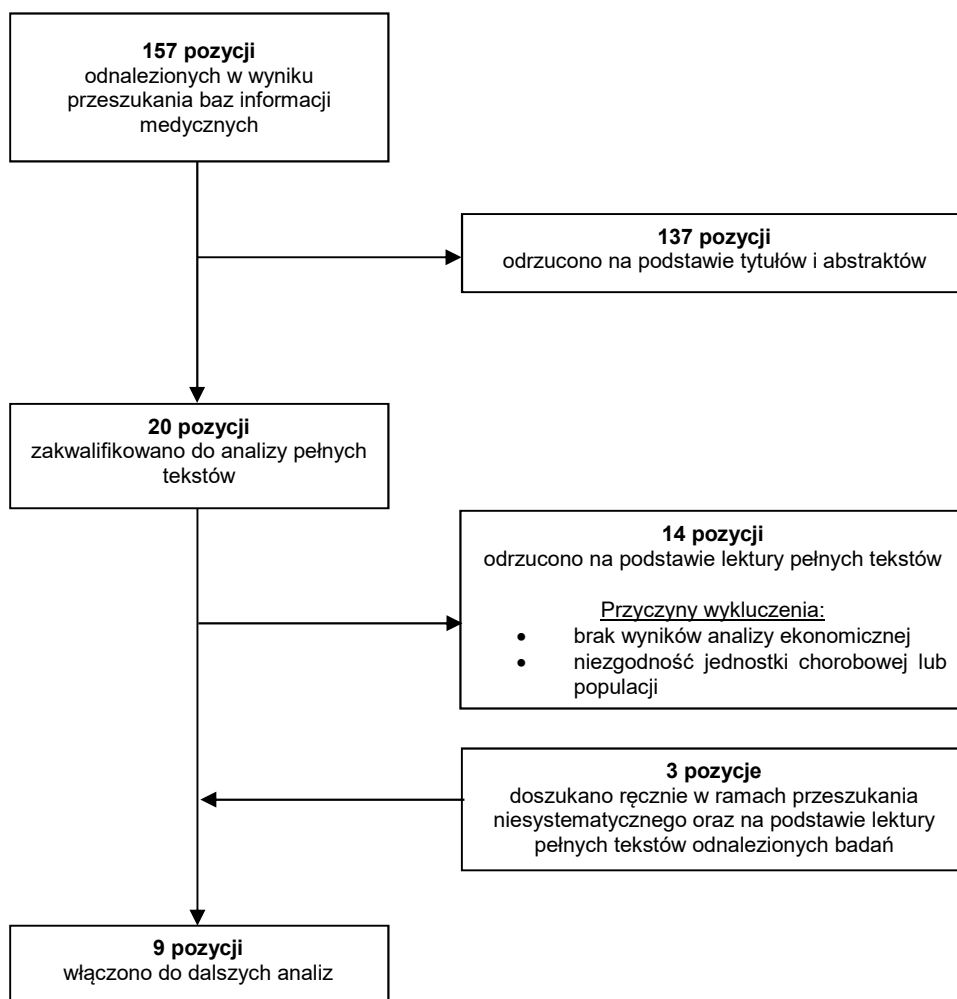
Tabela 106.

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

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	Keyword:ibrutinib Type:Guidance	11	1
PBAC	ibrutinib	50	0
SMC	ibrutinib	5	2
DARE	Any field: brutinib	14	0
CEAR	ibrutinib	0	0
ISPOR	ibrutinib	36	2
CADTH	ibrutinib	10	1
AOTMiT	brutyn b	11	1
Data ostatniego przeszukania: 15 marzec 2018			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 157 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 20 pozycji. W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych nie przedstawiono wyników w ocenianej populacji docelowej, z tego względu zdecydowano uwzględnić analizy, w których populacja była zbliżona do populacji docelowej. W ramach analizy referencji zdecydowano włączyć do analizy dodatkowe 2 publikacje. Następnie przeprowadzono doszukanie wśród polskich analiz ekonomicznych opublikowanych na stronie internetowej AOTMiT, czego wynikiem było odnalezienie 1 dodatkowej analizy. Ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. ibrutinibu we wnioskowanej populacji docelowej



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z CLL przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 107).

Tabela 107.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic) OR CLL OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	28 569
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	46 477
#3	#1 AND #2	28
Data ostatniego przeszukania: 12 marca 2018		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 28 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 12 prac.

Dodatkowo przeanalizowano pod kątem referencji odnalezione analizy ekonomiczne oraz przeprowadzono niesystematyczne doszukiwanie przez Google.

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 4 publikacji, których wyniki opisano w rozdziale 3.8.1. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 108).

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z CLL

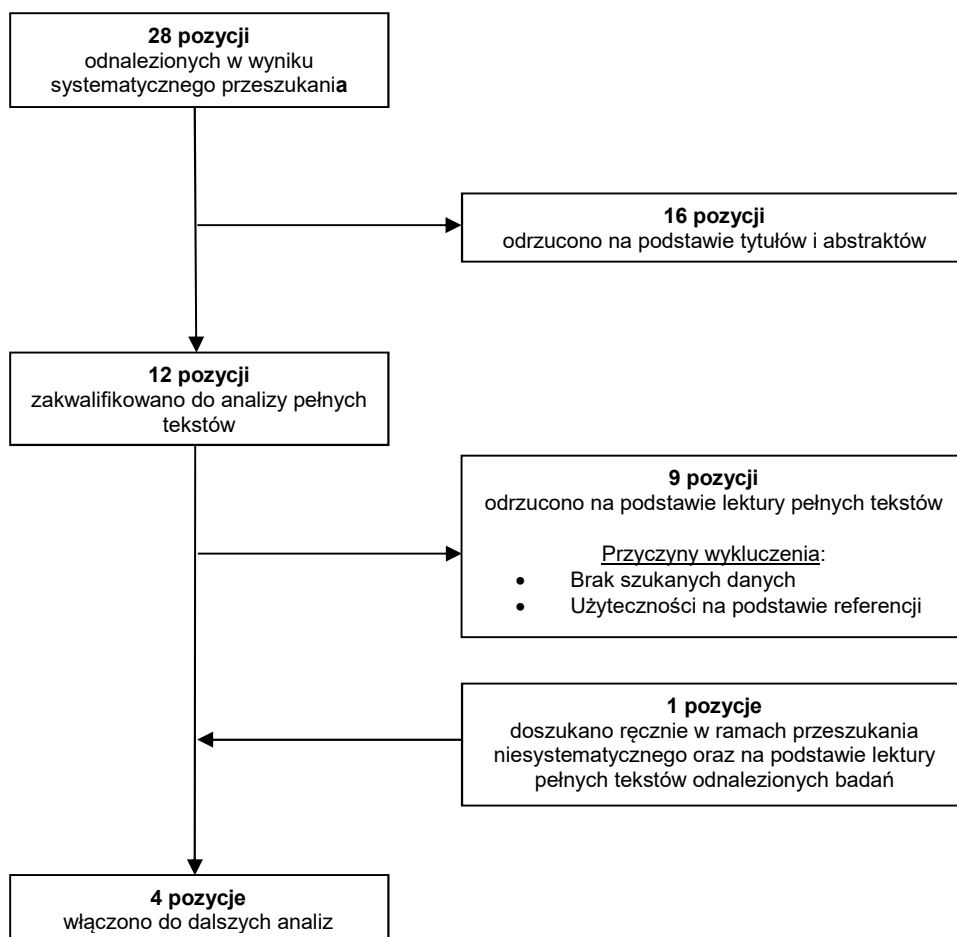


Tabela 108.
Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Kosmas 2015 [28]	TTO	Cel badania: oszacowanie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z CLL w zależności od linii leczenia i stanu choroby Badania grupa: populacja ogólna Charakterystyka grupy: 100 osób Państwo: Wielka Brytania	-
Tolley 2013 [29]	TTO	Cel badania: Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z CLL w końcowym stadium, opornych na I lub II linię leczenia Badania grupa: populacja ogólna Charakterystyka grupy: 110 osób Państwo: Wielka Brytania	Spadek użyteczności związany z zdarzeniami niepożądanymi
Beusterien 2010 [30]	SG	Cel badania: Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia związanych z leczeniem CLL Badania grupa: populacja ogólna Charakterystyka grupy: 89 osób Państwo: Wielka Brytania (Anglia, Szkocja)	Spadek użyteczności związany z progresją i zdarzeniami niepożądanymi
Ferguson 2008 [31]	TTO, VAS	Cel badania: oszacowanie użyteczności 8 stanów zdrowia związanych z CLL Badania grupa: populacja ogólna Charakterystyka grupy: 60 osób Państwo: Wielka Brytania	-

A.2. Koszty monitorowania terapii – obliczenia

A.2.1. IBR

Tabela 109.
Monitorowanie terapii IBR – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie

Zasób	Liczba w roku			Koszt jednostkowy	
	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna	Wartość	Źródło
Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	■	■	■	1 379,58	Tabela 33
Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	270,40	Tabela 45
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	1233,81	Tabela 46
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	810,00	Tabela 47
Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	810,00	Tabela 48
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	973,20 (NFZ); 984,25 (NFZ + pacjent)	Tabela 49

Zasób	Liczba w roku			Koszt jednostkowy	
	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna	Wartość	Źródło
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	6 289,81	Tabela 50

Tabela 110.
Monitorowanie terapii IBR – koszty w zależności od odpowiedzi

Zasób	Koszt		
	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna
Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	■	■	■
Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■
Przetoczenie płytek krwi	■	■	■
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■
Suma – koszt roczny	■	■	■
Suma – koszt za cykl	■	■	■

Tabela 111.
Monitorowanie terapii IBR – średni koszt

	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna
Koszt za cykl	■	■	■
Odsetek pacjentów ^a	12%	79%	9%
Średni koszt		203,32	

a) por. Tabela 20

A.2.2. SOC

Tabela 112.
Monitorowanie terapii SOC – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie

Zasób	Liczba w roku			Koszt jednostkowy	
	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna	Wartość	Źródło
Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	■	■	■	1 379,58	Tabela 33
Porada ambulatoryjna obejmująca	■	■	■	270,40	Tabela 45

Zasób	Liczba w roku			Koszt jednostkowy	
	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna	Wartość	Źródło
badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)					
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■	1233,81	Tabela 46
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	810,00	Tabela 47
Przetoczenie płytek krwi	■	■	■	810,00	Tabela 48
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■	973,20 (NFZ); 984,25 (NFZ + pacjent)	Tabela 49
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	6 289,81	Tabela 50

Tabela 113.
Monitorowanie terapii SOC – koszty w zależności od odpowiedzi

Zasób	Koszt		
	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna
Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	■	■	■
Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■	■
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■
Przetoczenie płytek krwi	■	■	■
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■	■
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■
Suma – koszt roczny	■	■	■
Suma – koszt za cykl	■	■	■

Tabela 114.
Monitorowanie terapii SOC – średni koszt

	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Choroba stabilna
Koszt za cykl	■	■	■
Odsetek pacjentów ^a	5%	33%	63%
Średni koszt		796,39	

a) por. Tabela 20

A.2.3. Po progresji – kolejna linia

Tabela 115.
Monitorowanie terapii po progresji (kolejna linia) – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie

Zasób	Liczba w roku	Koszt jednostkowy	
		Wartość	Źródło
Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	■	1 379,58	Tabela 33
Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	270,40	Tabela 45
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	1233,81	Tabela 46
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	810,00	Tabela 47
Przetoczenie płytek krwi	■	810,00	Tabela 48
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	973,20 (NFZ); 984,25 (NFZ + pacjent)	Tabela 49
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	6 289,81	Tabela 50

Tabela 116.
Monitorowanie terapii po progresji (kolejna linia) – średni koszt

Zasób	Koszt	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	■	■
Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	■	■
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■
Przetoczenie płytek krwi	■	■
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	■	■
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■
Suma – koszt roczny	■	■
Suma – koszt za cykl	1523,12	1524,48

A.2.4. Po progresji – BSC

Tabela 117.

Monitorowanie terapii po progresji (BSC) – koszty jednostkowe i zużycie zasobów – podsumowanie

Zasób	Liczba w roku	Koszt jednostkowy	
		Wartość	Źródło
Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	█	1 379,58	Tabela 33
Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	██	159,00	Tabela 44
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	██	1233,81	Tabela 46
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	██	810,00	Tabela 47
Przetoczenie płytek krwi	██	810,00	Tabela 48
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	██	973,20 (NFZ); 984,25 (NFZ + pacjent)	Tabela 49
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	██	6 289,81	Tabela 50

Tabela 118.

Monitorowanie terapii po progresji (BSC) – średni koszt

Zasób	Koszt	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	██	██
Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	██████	██████
Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	██████	██████
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	██████	██████
Przetoczenie płytek krwi	██████	██████
Podanie czynników G-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi leków	██████	██████
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	██████	██████
Suma – koszt roczny	██████	██████
Suma – koszt za cykl	2925,15	2925,58

A.3. Wyniki ankiety wśród ekspertów



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



		■	■	■	■
		■			
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

		■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
		■			
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 122.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Kraj	Populacja w analizie podstawowej	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
AOTMiT 2015 [20]	Polska	Pacjenci z CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii	Model z trzema stanami zdrowia: stan przed progresją, po progresji i zgon, CUA	Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjent) / Dyskontowanie: Koszty: 5% Efekty zdrowotne: 3,5%	20 lat	IBR vs OFA IBR vs BEND + RTX IBR vs HDMP + RTX	<p>Perspektywa NFZ (bez RSS) IBR vs OFA QALY (IBR): 4,442 QALY (OFA) : 1,913 ΔQALY: 2,528 ICUR: 291 900,72 zł/QALY IBR vs BEND + RTX ΔQALY: 3,388 QALY(BEND + RTX): 1,054 ICUR: 272 469,46 zł/QALY IBR vs HDMP + RTX QALY (HDMP + RTX): 0,509 ΔQALY: 3,933 ICUR: 230 462,29 zł/QALY</p> <p>Perspektywa wspólna (bez RSS) IBR vs OFA ICUR: 291 901,78 zł/QALY IBR vs BEND + RTX ICUR: 272 471,46 zł/QALY IBR vs HDMP + RTX ICUR: 230 464,46 zł/QALY</p>

Publikacja	Kraj	Populacja w analizie podstawowej	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
NICE 2016 [26]	Wielka Brytania	Dorośli pacjenci z CLL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia	<i>partition survival model</i> , CUA	Perspektywa płatnika publicznego / Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych: 3,5%	20 lat	IBR vs SoC IBR vs OFA IBR vs Idelalizyb + rytuksymab (IR) IBR vs BEND + RTX	IBR vs SoC ΔQALY: 3,289 ICUR: £45 486 IBR vs OFA ΔQALY: 2,647 ICUR: £45 525 IBR vs IR ΔQALY: 1,934 ICUR: £44 836 IBR vs BEND + RTX ΔQALY: 3,608 ICUR: £42 016
SMC 2016 [52]	Szkocja	Dorośli pacjenci z CLL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia oraz u, których stosowanie schematów opartych na fludarabinie nie jest wskazane	<i>partition survival model</i> , CUA	Perspektywa płatnika publicznego	20 lat	IBR vs SoC ^a IBR vs IR IBR vs OFA	IBR vs SOC: ICUR: £45 745/QALY z PAS ^b IBR vs IR ICUR: >£50k bez PAS ^b IBR vs OFA ICUR: £47 897/QALY z PAS ^b
SMC 2017 [53]	Szkocja	Dorośli pacjenci z CLL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia oraz u, których stosowanie schematów opartych na fludarabinie nie jest wskazane	<i>partition survival model</i> , CUA	Perspektywa płatnika publicznego	20 lat	IBR vs SoC ^a IBR vs IR	IBR vs SOC ICER: £33 943 z PAS ^b IBR vs IR ICER: £51 494 bez PAS ^b

Publikacja	Kraj	Populacja w analizie podstawowej	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
Welten 2016 [54]	Holandia	Pacjenci z oporną/nawrotową CLL	<i>partition survival model</i> , CUA	Perspektywa społeczna / Dyskontowanie: Koszty: 4%, Efekty zdrowotne: 1,5%	30 lat	IBR vs OFA IBR vs BEN + RTX IBR vs BEND IBR vs FCR IBR vs RTX IBR vs RTX + CLB IBR vs CLB	IBR: QALY: 5,08 IBR vs OFA ΔQALY: 3,06 ICUR: €54 264 IBR vs BEN + RTX ΔQALY: 4,00 ICUR: €54 833 IBR vs BEN ΔQALY: 3,70 ICUR: €59 834 IBR vs FCR ΔQALY: 3,26 ICUR: €63 899 IBR vs RTX ΔQALY: 2,99 ICUR: €67 754 IBR vs RTX + CLB ΔQALY: 3,70 ICUR: €59 075 IBR vs CLB ΔQALY: 3,70 ICUR: €61 711
Hassan 2017 [55]	Anglia	Pacjenci z oporną/nawrotową CLL	<i>partition survival model</i> , CUA	Perspektywa płatnika publicznego / Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych 3,5%	20 lat	IBR vs OFA IBR vs BEN + RTX IBR vs IR IBR vs wybór lekarza	IBR vs OFA ΔQALY: 2,48 ICUR: £53 245 IBR vs BEN + RTX ΔQALY: 3,36 ICUR: £49 023 IBR vs IR ΔQALY: 1,82 ICUR: £53 644 IBR vs wybór lekarza ΔQALY: 3,07 ICUR: £52 787

Publikacja	Kraj	Populacja w analizie podstawowej	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
pCORD 2015 [56]	Kanada	Pacjenci z CLL/SLL z/bez del(17p) po I linii leczenia, z przeciwwskazaniem do stosowania analogów puryn	CUA	bd	10 lat	IBR vs SOC	Wnioskodawca: ΔQALY: 1,19 ΔLYG: 1,75 ICUR: \$124 954/QALY ICER: \$84 804/LYG Economic Guidance Panel: Najbardziej prawdopodobny wariant (horyzont 5 lat) ΔQALY: 0,74 ICUR: \$199 368
Costa 2016 [51]	Kanada (Kolumbia Brytyjska)	Pacjenci z nawrotową CLL	Model Markowa, CEA	bd	5 i 15 lat	IBR vs SOC	Horyzont : 5 lat LYG (IBR): 3,59 LYG (SOC): 2,37 ICER: \$199 663/LYG Horyzont: 15 lat ICER: \$126 089/LYG
Sorensen 2016 [57]	Szwecja	Pacjenci z oporną/nawrotową CLL	partition survival model, CEA, CUA	Perspektywa płatnika publicznego / Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych 3%	30 lat	IBR vs OFA IBR vs Idelalizyb + OFA IBR vs wybór lekarza	IBR vs OFA ΔQALY: 2,75 ΔLY: 3,65 ICUR: 58 911 € ICER: 44 314 € IBR vs Idelalizyb + OFA ΔQALY: 2,05 ΔLY: 2,79 ICUR: 59 996 € ICER: 44 076 € IBR vs wybór lekarza QALY (IBR): 4,69 QALY (wybór lekarza): 1,34 ΔQALY: 3,35 LY (IBR): 6,44 LY (wybór lekarza): 1,95 ΔLY: 4,49 ICUR: 60 586 € ICER: 45 095 €

a) SoC obejmujący szeroki zakres terapii: Alemtuzumab, Bendamustyna + Rytuksymab (BEND + RTX), Rytuksymab w połączeniu z Cyklofosfamidem, Doksorubicyną, Winkrystyną oraz Prednizonem (R-CHOP), Fludarabina, Cyklofosfamid oraz Rytuksymab (FCR), Chlorambucyl, Metylprednizolon oraz Rytuksymab (R+HDMP)

b) PAS - A Patient-Access Schemes – porozumienie podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii

A.5. Odniesienie do uwag AOTMiT w ramach oceny poprzedniej analizy CUA

Tabela 123.
Uwagi AOTMiT do wcześniejszej analizy CUA dla IBR

Uwaga	Odniesienie w niniejszej analizie
Ofatumumab nie jest właściwym komparatorem dla ibrutinibu	OFA jest komparatorem w niniejszej analizie
Schemat HDMP + RTX – przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że jego skuteczność może być uznana za zbieżną ze skutecznością „wyboru lekarza” za nieuzasadnione.	HDMP + RTX nie jest komparatorem w niniejszej analizie
Model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania RESONATE o stosunkowo krótkim okresie obserwacji (16 miesięcy). Zdecydowana większość pacjentów została utracona z obserwacji.	W niniejszej analizie wykorzystano dane z badania RESONATE z maksymalnego dostępnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji wyniosła 44 miesiące).
W analizie ekonomicznej odnośnie odpowiedzi na leczenie dla IBR posłużono się bardziej korzystnymi wynikami z abstraktu konferencyjnego Brown 2014 [67]	W niniejszej analizie odpowiedź na leczenie została uwzględniona jedynie w kontekście oszacowania kosztów monitorowania terapii. Uwzględniono najbardziej aktualne dane.
W zakresie odpowiedzi na leczenie wybrano znacznie korzystniejsze dla wnioskodawcy wyniki pochodzące z oceny badacza a nie niezależnej komisji [...]	W niniejszej analizie ponownie wykorzystano dane o zużyciu zasobów uzyskane od ekspertów. Brak jest alternatywnych danych pozwalających na oszacowanie zużycia zasobów. Wykorzystano najbardziej wiarygodne dostępne dane. Zużycie zasobów uzyskane od ekspertów wykorzystano jedynie do szacowania kosztów monitorowania terapii i kosztów AE. Koszty te stanowią niewielki udział w całkowitych kosztach oszacowanych w analizie.
Zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii ekspertów, co obarcza to założenie dużą niepewnością	W ramach niniejszej analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości
Wnioskodawca nie wykonał analizy probabilistycznej [...]	BEND + RTX nie jest komparatorem w niniejszej analizie
Porównanie IBR z BEND + RTX opiera się na porównaniu metodą MAIC, która obarczona jest licznymi ograniczeniami	W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane dla OFA w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z SOC. Uwzględniono przy tym korektę o efekt <i>cross-over</i> , jako, że w przeciwnym przypadku przeżycie całkowite w ramieniu komparatora byłoby zawyżone w nieuprawniony sposób. Należy przy tym zaznaczyć, że w badaniu Osterborg 2016 pacjenci leczenie SOC również mieli możliwość zmiany terapii (<i>cross-over</i>). W tym przypadku nie zastosowano korekty ze względu na brak odpowiednio szczegółowych danych. W efekcie przeżycie całkowite dla SOC jest zawyżone. Zastosowane podejście należy uznać za konserwatywne.
Oszacowanie skuteczności ofatumumabu przyjęto po korekcie o efekt <i>cross-over</i> , co obniżyło wartość oszacowanego HR dla IBR vs OFA.	