

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



**WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU
Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI
LIMFOCYTOWEJ U PACJENTÓW Z OBECNOŚCIĄ DELECJI 17P
I/LUB MUTACJĄ TP53**



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: 1 listopada 2018 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

Nagłówek spisu treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	13
1.3.1. Wenetoklaks	13
1.3.2. Rytuksymab	15
1.4. Komparatory	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	17
2. METODYKA	19
2.1. Technika analityczna	19
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	22
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy	23
2.7. Efekty zdrowotne	24
2.8. Koszty	24
2.9. ██████████	25
2.10. Dyskontowanie	25
2.11. Korekta połowy cyklu	26
2.12. Próg opłacalności	26
2.13. Analiza wrażliwości	27
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka populacji	29
3.2. Śmiertelność naturalna	30
3.3. Efektywność interwencji	30
3.3.1. Wprowadzenie	30
3.3.2. Wenetoklaks+rytuksymab	30
3.3.3. Ibrutynib	39

3.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	41
3.5. Użyteczności stanów zdrowia	42
3.5.1. Wprowadzenie	42
3.5.2. Wartość użyteczności w stanie przed progresją oraz po progresji choroby	46
3.5.3. Obniżenie użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych	47
3.5.4. Dostosowanie użyteczności do wieku	48
3.6. Koszty.....	49
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	51
4.1. Założenia.....	51
4.2. Zasada działania	53
4.3. Opcje modelu	54
■ [REDACTED]	56
■ [REDACTED]	56
■ [REDACTED]	56
■ [REDACTED]	56
■ [REDACTED]	58
■ [REDACTED]	60
■ [REDACTED]	60
■ [REDACTED]	63
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	68
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	68
■ [REDACTED].....	70
7. WALIDACJA.....	74
7.1. Walidacja wewnętrzna	74
7.2. Walidacja konwergencji.....	74
7.3. Walidacja zewnętrzna	74
■ [REDACTED]	77
9. OGRANICZENIA.....	81
10. DYSKUSJA	83
11. BIBLIOGRAFIA	86
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	88
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	90
ANEKS A.....	93

A.1. Strategie wyszukiwania.....	93
A.1.1. Analizy ekonomiczne	93
A.1.2. Użyteczności.....	95
A.2. Parametry modelu.....	103
A.3. Śmiertelność naturalna	103

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
BR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z bendamustyny i rytuksymabu
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLD	Chlorambucyl
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	Ibrutynib
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia / CLL</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
R-HDMP	Schemat leczenia złożony z rytuksymabu i wysokich dawek metyloprednizolonu
■	■
RTX	Rytuksymab
VEN	Wenetoklaks

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto® (wenetoklaks, VEN) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu opornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

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

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W populacji docelowej jako komparator rozważano ibrutynib (Imbruvica®) stosowany w ramach programu lekowego B.92.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu, obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia oraz monitorowania przy braku aktywnego leczenia, koszty opieki po progresji (kolejnych linii), koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

■ Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto® (wenetoklaks, VEN) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu odpornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

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

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Interwencja

- Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z projektem programu lekowego i z zapisami ChPL.

Komparatory

- Ibrutinib (Imbruvica®) stosowany w ramach programu lekowego B.92.

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*, ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarnicznych (*non-Hodgkin lymphomas/NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziona w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [1].

Według klasyfikacji WHO z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową) [1].

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż $5,0 \times 10^9/l$ [1].

W charakterystyce kliniczno-morfologicznej PBL, często już na początku choroby, dochodzi do powstania nieprawidłowości cytogenetycznych w komórkach białaczkowych. Najpowszechniejszą z aberracji jest obecność delecji 13q14, którą stwierdza się u ok. 50% chorych, głównie w stanie mutacji genu łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH). Rzadziej występuje delecja 11q i trisomia chromosomu 12, które obserwuje się najczęściej u chorych z niezmutowanym genem IgVH i agresywną postacią choroby. Z kolei najrzadszymi formami spośród znanych anomalii cytogenetycznych są delecja 17p (del17p) i mutacja supresora nowotworowego TP53. W momencie rozpoznania PBL, del17p występuje u ok. 3,4-8,5% pacjentów, a w przypadku nawrotu lub odpornej na leczenie choroby odsetek ten wzrasta do nawet 37%. Mutacja TP53 rzadko występuje jako izolowana forma zaburzeń cytogenetycznych - w ponad 50% przypadków rozpoznaje się ją łącznie z del17p [1].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Interwencja oceniana

1.3.1. Wenetoklaks

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52 [1].

Mechanizm działania: wenetoklaks jest silnie działającym selektywnym inhibitorem antyapoptotycznego białka BCL-2, którego nadekspresję wykazano w licznych badaniach poświęconych wyjaśnieniu mechanizmu etiopatogenezy PBL. Wenetoklaks łączy się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w białku BCL-2 i unieczynnia go, co doprowadza do zapoczątkowania procesu wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, aktywacji kaspaz i programowanej śmierci komórki. Ponadto w badaniach nieklinicznych VEN wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją BCL-2 [1].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Venclyxto® w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [1].

Ponadto wenetoklaks w monoterapii jest wskazany w leczeniu:

- przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się;
- przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [1].

Dawkowanie i sposób podania:

Terapię produktem leczniczym Venclyxto® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dawkowanie należy rozpocząć od schematu miareczkowania dawki, gdzie zalecana dawka początkowa VEN wynosi 20 mg i podawana jest doustnie raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy zwiększać stopniowo do 400 mg przez okres 5 tyg. Dostosowanie dawki VEN ma na celu stopniowe zmniejszenie masy guza oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*). Po zakończeniu miareczkowania dawki zalecana dawka VEN podawanego w połączeniu z RTX wynosi 400 mg raz na dobę. Z kolei terapię RTX należy rozpocząć, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania VEN (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę przez okres 7 dni. Terapię VEN należy przyjmować przez czas 24 miesięcy począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania RTX [1].

Tabletki należy połykać w całości popijając wodą, codziennie podczas posiłku o podobnej porze dnia. Podczas fazy dostosowania dawki, VEN należy przyjmować rano, aby ułatwić wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia należy unikać spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich i karamboli oraz ich przetworów [1].

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Venclyxto® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 5 grudnia 2016 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 6 września 2018 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [1].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [1].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Venclyxcto® (AbbVie Ltd) [1].

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

1.3.2. Rytuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02 [1].

Mechanizm działania: Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim. Przeciwciało to wiąże się swoiście z występującym na powierzchni limfocytów B antygenem CD20, co uruchamia mechanizmy układu odpornościowego, prowadzące do lizy limfocytów B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek zalicza się cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza oraz cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał. Wykazano również, iż połączenie rytuksymabu z antygenem CD20 na limfocytach B prowadzi do programowanej śmierci komórki na drodze apoptozy [1].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy MabThera® w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z **PBL** w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera®, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera® w skojarzeniu z chemioterapią. Inne wskazania do stosowania produktu MabThera® to chłoniaki niezłaniarce, reumatoidalne zapalenie stawów oraz ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń. Szczegółowe informacje dotyczące wskazań dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego (MabThera®) [1]

Dawkowanie i sposób podania w PBL: produkt leczniczy MabThera® jest podawany w postaci wlewu dożylnego pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym jest stały dostęp do sprzętu i leków niezbędnych do prowadzenia resuscytacji. W przypadku pierwszego podania zalecana szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz. i może być zwiększana co 30 min. do maksymalnej szybkości wynoszącej 400 mg/godz. Kolejne dawki rytuksymabu należy podawać z szybkością początkową 100 mg/godz., do osiągnięcia maksymalnej szybkości 400 mg/h [1].

W połączeniu z chemioterapią u chorych wcześniej niepoddanych leczeniu lub u chorych opornych na leczenie, bądź z nawrotem choroby zalecana dawka to 375 mg/m² powierzchni ciała (p. c.) w 0 dniu pierwszego cyklu, a następnie w 500 mg/m² p. c., podawana w 1 dniu każdego cyklu. Leczenie

obejmuje w sumie 6 cykli. Leczenie chemioterapią powinno być stosowane po infuzji produktu MabThera® [1].

Pacjenta należy poddać nawodnieniu i terapii urtykostatykami na 48 godz. przed rozpoczęciem terapii. W przypadku pacjentów, u których liczba limfocytów wynosi $>25 \times 10^9/l$ tuż przed wykonaniem infuzji zaleca się podanie dożylnie 100 mg prednizonu lub prednizolonu w celu obniżenia szybkości rozwoju i ciężkich ostrych reakcji związanych z infuzją i/lub zespołu uwalniania kinin [1].

Ponadto zaleca się by monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. W przypadku wystąpienia ciężkiej duszności, skurczu oskrzeli lub hipoksji wlew należy przerwać. Terapie można wznowić po całkowitym ustąpieniu wszystkich objawów, przy czym szybkość wlewu powinna być nie większa niż połowa poprzednio zastosowanej. W przypadku wystąpienia takich samych działań niepożądanych należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego pacjenta [1].

Status rejestracyjny: produkt leczniczy MabThera® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited 2 czerwca 1998 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 czerwca 2008 r. [2]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [1].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy MabThera® jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na PBL (ICD-10: C91.1) w ramach katalogu chemioterapii C.51. [1]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- MabThera® (Roche Registration Ltd) [1].

1.4. Komparatory

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [3, 4].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawowym celem leczenia pacjentów z PBL jest uzyskanie całkowitej remisji choroby oraz wydłużenie przeżycia całkowitego. Wyboru odpowiedniej terapii dokonuje się w oparciu o indywidualną charakterystykę pacjenta, uwzględniając przy tym szereg różnorodnych cech, w tym: wiek pacjenta, stan wydolności fizycznej, liczbę i stopień nasilenia chorób współistniejących, obecność nieprawidłowości genetycznych, takich jak del17p lub mTP53 oraz, co istotne, czas do wystąpienia nawrotu lub obecność oporności na zastosowane leczenie. Według wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT stanowi obecnie jedyną szansę na całkowite wyleczenie, tym niemniej metoda ta jest stosunkowo rzadko wykorzystywana z uwagi na wiek pacjentów, konieczność posiadania dawcy oraz ewentualne powikłania post-proceduralne (wąska grupa pacjentów). Ponadto zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT wykonuje

się u pacjentów w stanie remisji. Biorąc pod uwagę umiejscowienie allo-HSCT w ścieżce terapeutycznej PBL, opcja ta została wykluczona z grona komparatorów dla terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu, gdyż jego ewentualne zastosowanie w praktyce klinicznej będzie wiązało się z odsunięciem w czasie allo-HSCT.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością del17p lub/i mTP53 zalecane jest przede wszystkim stosowanie nowych opcji terapeutycznych tj. BCRi – ibrutynibu oraz idelalazybu z rytuksymabem. Obie opcje terapeutyczne zostały zarejestrowane do leczenia pacjentów z PBL, przy czym spośród nich to ibrutynib stanowi opcję preferowaną przez wytyczne, gdyż jest nie tylko lekiem o potwierdzonej skuteczności lecz także opcją o najsilniejszym potencjale działania. Ibrutynib podlega także finansowaniu ze środków publicznych (od września 2017) i zgodnie z danymi NFZ jest opcją aktualnie stosowaną w ramach polskiej praktyki klinicznej. Z kolei idelalazyb z rytuksymabem nie podlega w Polsce refundacji, i w związku z tym należy uznać, że nie jest opcją aktualnie stosowaną w warunkach polskich. **Mając na uwadze powyższe informacje w ramach analiz HTA jako komparator dla terapii skojarzonej – wenetoklaks z rytuksymabem uwzględniony zostanie ibrutynib.**

Polskie wytyczne praktyki klinicznej w przypadku braku dostępności do inhibitorów BCRi jako możliwe opcje do zastosowania w populacji docelowej wymieniają – HDMP z rytuksymabem oraz alemtuzumab, przy czym zgodnie z informacją zawartą w ww. wytycznych charakteryzują się one ograniczoną skutecznością. Rejestrację w leczeniu pacjentów z PBL oraz finansowaniu ze środków publicznych podlega jedynie HDMP z rytuksymabem. Z kolei alemtuzumab nie posiada rejestracji w zakresie leczenia pacjentów z PBL, a jego dostępność jest istotnie ograniczona (wyłącznie w ramach programu prowadzonego przez producenta leku). **Mając na uwadze powyższe informacje oraz fakt, że w Polsce dostępne są terapie z grupy BCRi, uznano, że HDMP z rytuksymabem oraz alemtuzumab nie stanowią właściwego komparatora dla terapii skojarzonej wenetoklaks z rytuksymabem w ramach analiz HTA.** Część nowszych wytycznych jako opcję możliwą do zastosowania w populacji docelowej wymienia także wenetoklaks w monoterapii, przy czym opcja ta pomimo udokumentowanej skuteczności nie podlega w Polsce finansowaniu i tym samym należy uznać że nie jest stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. **Mając na uwadze powyższe informacje, należy uznać, uznano że wenetoklaks w monoterapii nie stanowi właściwego komparatora dla terapii skojarzonej wenetoklaks z rytuksymabem w ramach analiz HTA.**

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną poprzedzono przeprowadzeniem analizy klinicznej. W ramach analizy klinicznej [5] porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do ibrutynibu w populacji dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną obecnością delecji 17p/mutacji TP53. W toku analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących stosowanie schematu VEN+RTX z ibrutynibem w rozważanej populacji, w związku z tym przeprowadzono porównanie

pośrednie metodologią MAIC. Zgodnie z wynikami porównania stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do ibrytynibu wiąże się z istotnie statystycznie wydłużonym przeżyciem – HR= [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]). Mając na uwadze powyższe, analizę przeprowadzono jako analizę kosztów-użyteczności. Wyniki wyrażono jako inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER) oraz współczynniki kosztów-efektywności (CER) odrębnie dla interwencji i komparatora.

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 dożywotnim 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). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

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

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 Ministra Zdrowia [3], 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.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. X). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

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

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

Wyniki niniejszej analizy w zakresie ICUR oraz CUR przedstawiono dodatkowo w odniesieniu do uzyskanych lat życia (LY), kierując się zaleceniami zawartymi w wytycznych HTA [4].

2.2. Struktura modelu

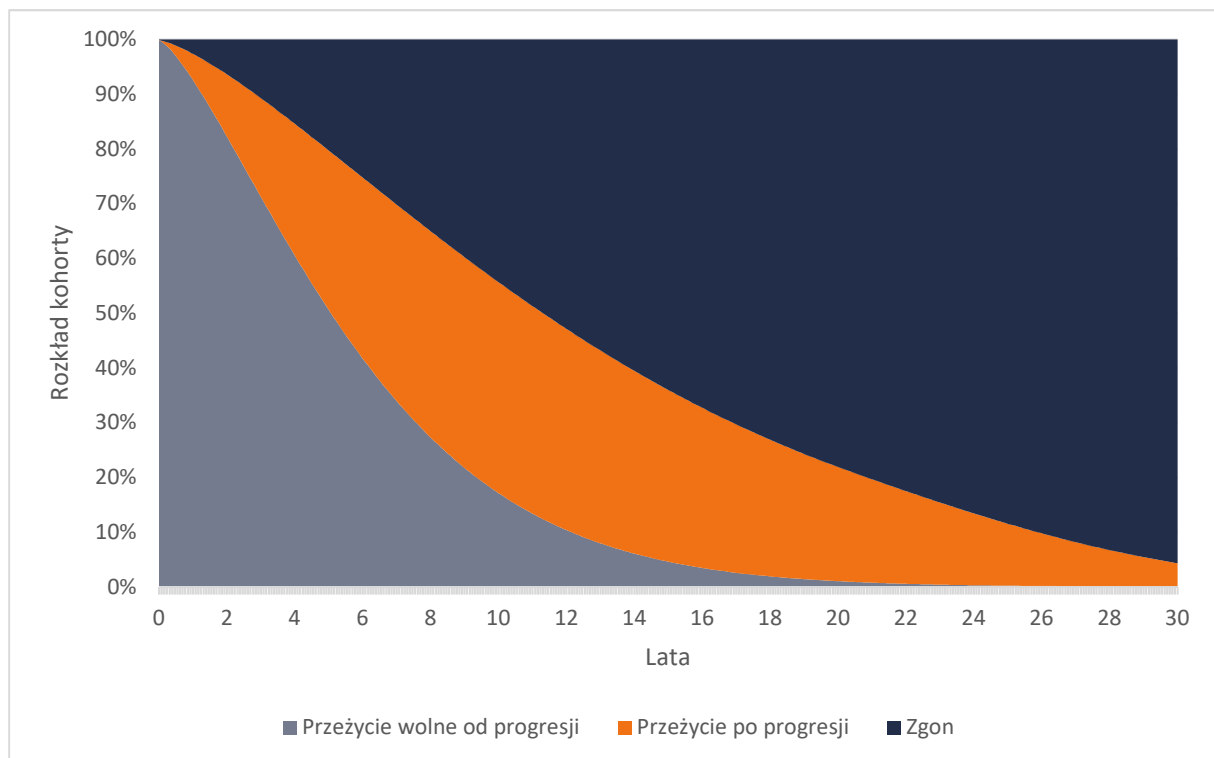
W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modelu *Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)* [6] (nazywanego dalej modelem oryginalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. Dostosowanie modelu polegało na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim odnośnie kosztów (w tym zmiany sposobu naliczania wybranych kosztów), początkowej charakterystyki populacji i śmiertelności naturalnej oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.1.2). Ponadto model uzupełniono o kalkulację ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3].

Model wykorzystany w analizie symuluje przebieg rozwoju choroby kohorty pacjentów w horyzoncie dożywotnim. Rozkład pacjentów na stany modelu został określony z zastosowaniem metodyki PSM (*Partitioned Survival Model*). W podejściu tym, podział na stany zdrowia wyznaczono poprzez bezpośrednią implementację krzywych przeżycia, bez określania prawdopodobieństw przejścia. Na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*) wyróżniono następujące stany zdrowia:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression free survival*) – stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do chwili wystąpienia progresji choroby lub zgonu (na potrzeby naliczania kosztów stan ten zawiera podstan pacjentów leczonych wyznaczony na podstawie krzywej ToT),
- przeżycie po progresji (PPS, *post-progression survival*) – stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby,
- zgon (*dead*).

Schemat struktury modelu przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 1).

Wykres 1.
Struktura modelu – przykładowy przebieg symulacji w czasie



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy spełniają wszystkie z poniższych kryteriów:

- wiek 18 lat i powyżej,
- stan sprawności wg ECOG 0–1,
- brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL,
- potwierdzona obecność delecji w obszarze 17p i/lub mutacji TP53.

2.4. Porównywane interwencje

Schemat VEN+RTX (wenetoklaks + rytuksymab)

Dawkowanie wenetoklaksu przyjęto na podstawie danych zawartych w ChPL dla preparatu Venclyxto® [7]. Zgodnie z jej zapisami w okresie miareczkowania, dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg [7]. Szczegółowe dane dotyczące dawkowania preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki zamieszczono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Dawkowanie preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki [7]

Tydzień	Dawka dobową VEN
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Po okresie miareczkowania dawki zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę [7].

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL rytuksymab należy podawać, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni. Wenetoklaks należy przyjmować przez 24 miesiące począwszy od 1 dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu [7].

Dawkowanie rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem przyjęto na podstawie randomizowanego badania MURANO [8] oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Venclyxto® z rytuksymabem w porównaniu do schematu BR (bendamustyna + rytuksymab) u pacjentów z uprzednio leczoną PBL. W badaniu tym, po okresie miareczkowania dawki rozpoczęto

podawanie rytuksumabu w dawce 375 mg/m² w pierwszym dniu pierwszego cyklu oraz 500 mg/m² w pierwszym dniu cykli od drugiego do szóstego [8].

Schemat dawkowania terapii z zastosowaniem VEN+RTX uwzględniony w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Dawkowanie schematu VEN+RTX

Substancja czynna	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Wenetoklaks	<ul style="list-style-type: none"> • 20–400 mg raz na dobę przez okres miareczkowania dawki (5 tygodni), • 400 mg raz na dobę po okresie miareczkowania dawki 	24 miesiące począwszy od 1 dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu
Rytuksymab	<ul style="list-style-type: none"> • 375 mg/m² w pierwszym dniu pierwszego cyklu po okresie miareczkowania dawki, • 500 mg/m² w pierwszym dniu w cyklach od drugiego do szóstego po okresie miareczkowania dawki 	6 cykli po okresie miareczkowania dawki wenetoklaksu

IBR (ibrutynib)

Dawkowanie ibrutynibu przyjęto na podstawie ChPL dla preparatu Imbruvica® [9]. Zgodnie z zawartymi w niej informacjami, zalecana dawka w leczeniu pacjentów z PBL wynosi 420 mg raz na dobę. Leczenie IBR powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta [9].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na brak odpłatności pacjentów w uwzględnionych w analizie kosztach, perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorcy jest tożsama z perspektywą płatnika.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ze względu na ujawniające się w dalszej perspektywie konsekwencje zdrowotne PBL w postaci progresji choroby, wpływające na koszty oraz jakość życia, konieczne jest zastosowanie dożywotniego horyzontu czasowego analizy. Horyzont dożywotni realizowany jest poprzez zastosowanie 30-letniego horyzontu technicznego.

W celu minimalizacji niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji przyjęty w badaniach klinicznych, obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu krótszego, 5-letniego

horyzontu czasowego. Horyzont ten obejmuje okres obserwacji badań klinicznych MURANO (4 lata) [6] oraz RESONATE (50 miesięcy) [10].

Należy podkreślić, że przyjęcie krótszego niż dożywni horyzontu czasowego analizy może doprowadzić do zniekształcenia uzyskiwanych wyników poprzez nieuwzględnienie wszystkich kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych ze stosowanymi interwencjami.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono skuteczność interwencji (rozdz. 3.3) w zakresie czasu wolnego od progresji oraz śmiertelności (dane bazują na krzywych przeżycia całkowitego i krzywych przeżycia wolnego od progresji), a także bezpieczeństwo związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.4). Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisane są wartości użyteczności (rozdz. 3.5).

Efektywność wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem określono w oparciu o przyjęte w analizie klinicznej [5] dane surowe pacjentów z badania MURANO. Nie ingerowano w dane dotyczące efektywności uwzględnione w modelu oryginalnym [6].

Efektywność ibrutynibu określono w oparciu o uwzględnione w analizie klinicznej wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów modelu oryginalnego.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz informacji medycznych. Opis przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2).

Tabela 3.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność wenetoklaksu	Badanie MURANO (dane z modelu oryginalnego) [6]
Efektywność komparatorów	Badania RESONATE, MURANO, porównanie MAIC (dane z modelu oryginalnego) [6]
Bezpieczeństwo	Badanie MURANO (dane z modelu oryginalnego) [6]
Użyteczności przed progresją	Beusterien 2010 [11]
Użyteczności po progresji	Beusterien 2010 [11]
Obniżenie użyteczności ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych	Beusterien 2010 [11], Tolley 2013 [12], model oryginalny [6]
Dostosowanie użyteczności ze względu na wiek	Normy populacyjne na podstawie Golicki 2015 [13]

2.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty monitorowania przy braku aktywnego leczenia,
- koszty progresji choroby (kolejnych linii leczenia),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wartości kosztów zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [14].

Cenę zbytu netto preparatu Venclyxto® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.

Tabela 4.
Koszt preparatu Venclyxto®

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	
112 tabl. po 100 mg	24 905,24 zł	26 897,66 zł	28 242,54 zł	28 242,54 zł	
14 tabl. po 100 mg	3 113,16 zł	3 362,21 zł	3 530,32 zł	3 530,32 zł	
7 tabl. po 100 mg	1 556,58 zł	1 681,11 zł	1 765,17 zł	1 765,17 zł	
7 tabl. po 50 mg	778,29 zł	840,55 zł	882,58 zł	882,58 zł	
5 tabl. po 50 mg	555,92 zł	600,39 zł	630,41 zł	630,41 zł	
14 tabl. po 10 mg	311,32 zł	336,23 zł	353,04 zł	353,04 zł	
10 tabl. po 10 mg	222,37 zł	240,16 zł	252,17 zł	252,17 zł	

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz rekomendowany w ramach wytycznych AOTMiT, w obrębie którego nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych (stopa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych).

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie krótka w rozważanym problemie zdrowotnym. Niemniej jednak w celu dokładnego szacowania wyników analizy w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [6].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z 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 139 953 zł (3 x 46 651 zł) [15].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 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 (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę określającą obszar ufności na poziomie 95% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (powierzchnia ciała, wiek startowy) oraz czasu trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład gamma, gwarantujący uzyskanie nieujemnych wartości,
- dla parametrów ryzyka względnego, ilorazu szans, 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 wybranych 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;

- dla odsetków (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia a także obniżenie użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla parametrów określających strukturę (rozkład stosowanych terapii w kolejnych liniach leczenia), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów dopasowanych krzywych OS, PFS zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości dla odsetków, proporcji i prawdopodobieństw p wyznaczono wartości odchylenia standardowego (SD), przy założeniu rozkładu zero-jedynkowego wzorem $\sqrt{p(1-p)}$. W celu wyznaczenia wartości błędu standardowego na podstawie odchylenia standardowego zastosowano ogólną formułę $SE = SD/\sqrt{N}$, gdzie N to liczebność próbki szacowanego parametru. W przypadku, gdy nie było możliwości oszacowania wartości błędu standardowego przyjęto jego wartość na poziomie 10% wartości średniej modelowanego parametru.

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,
- użyteczności stanów zdrowia,
- charakterystyk populacji (powierzchni ciała),
- sposobu modelowania krzywych przeżycia (PFS, OS),
- modelowania czasu trwania terapii,
- kosztów (podania, monitorowania).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie, rozkład pacjentów ze względu na płeć oraz odsetek pacjentów otrzymujących rozważane interwencje w populacji docelowej jako druga linię leczenia (spośród pacjentów otrzymujących je jako co najmniej drugą linię leczenia) zaczerpnięto z modelu oryginalnego [6]. W modelu oryginalnym uwzględniono wyłącznie dane pacjentów leczonych w ramach badania MURANO (z wykluczeniem 7 pacjentów którzy zostali zakwalifikowani do ramienia BR, lecz nie otrzymali leczenia ani bendamustyną ani rytuksymabem), ponieważ na podstawie tych danych wyznaczono efektywność interwencji. Wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Charakterystyka populacji – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość średnia	SE
Średni wiek pacjentów	■	■
Odsetek mężczyzn	■	■
Odsetek pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia	■	■

Średnia powierzchnia ciała

Średnia powierzchnia ciała pacjentów z populacji docelowej w ramach analizy podstawowej została zaczerpnięta z modelu oryginalnego na podstawie danych pacjentów z badania MURANO [6]. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość oszacowaną w ramach analizy wpływu na budżet na podstawie danych GUS [14].

Otrzymane wartości wykorzystane w obliczeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	■	Model oryginalny [6]
Analiza wrażliwości (scenariusz B)	1,85	GUS, AWB [14]

3.2. Śmiertelność naturalna

W modelu zastosowano korektę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji o śmiertelność naturalną (patrz rozdz. 4.2). Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie GUS tablic trwania życia na lata 1990–2017 [16]. Odnalezione dane liczbowe zamieszczono w rozdziale A.3 (Tabela 47).

3.3. Efektywność interwencji

3.3.1. Wprowadzenie

Efektywność interwencji rozważanych w analizie w zakresie krzywych ToT, PFS i OS zaczerpnięto z modelu oryginalnego. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem oraz komparatorów została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu oryginalnego [6]. Wykorzystane dane odnaleziono na drodze przeglądu systematycznego, który wraz z przeprowadzonym porównaniem pośrednim opisano w oddzielnych raportach [17, 18]. Krzywe modelowano poprzez ciągłe rozkłady prawdopodobieństwa lub estymator Kaplana-Meiera. W przypadku przeprowadzania ekstrapolacji uwzględniano następujące rozkłady prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma oraz uogólniony gamma. Krzywe dopasowano do indywidualnych danych pacjentów o czasie do zdarzenia metodą największej wiarygodności dla danych cenzorowanych za pomocą środowiska R i pakietu *flexsurv*. Jeżeli indywidualne dane pacjentów (czas obserwacji oraz informacja o cenzorowaniu) nie były dostępne dla autorów oryginalnego modelu, dane te odtwarzano na podstawie sczytanych krzywych Kaplana-Meiera z zastosowaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Guyot 2012 [19].

W dalszej części przedstawiony zostanie schemat przeprowadzonego wnioskowania oraz jego główne założenia. W kolejnych podrozdziałach opisane zostaną modele finalnie wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości. Modele rozważane, ale odrzucone na kolejnych etapach wnioskowania zaprezentowane są bardziej szczegółowo w raporcie technicznym dołączonym do modelu oryginalnego [6].

3.3.2. Wenetoklaks+rytuksymab

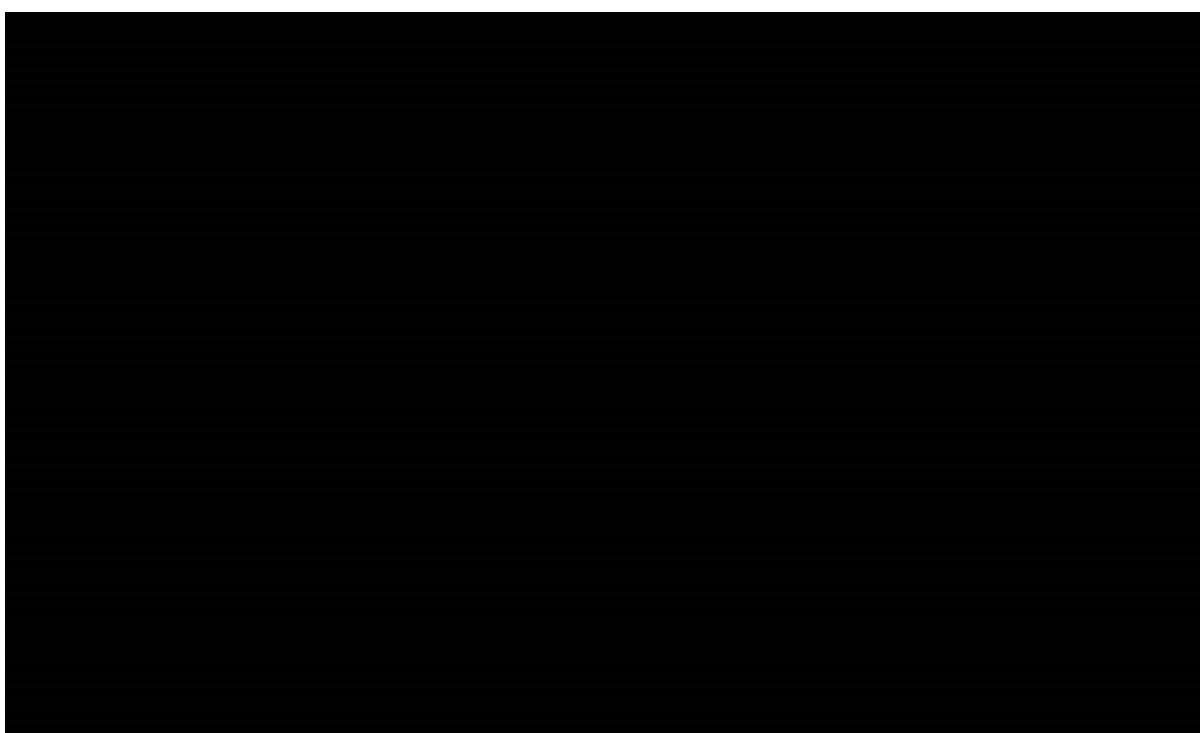
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)

W ramach modelu oryginalnego, w celu oszacowania efektywności interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego dokonano, dopasowania modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów. W modelu oryginalnym uwzględniono następujące interwencje: VEN+RTX, BR, FCR, IBR, IDE+R, IBR+BR, VEN. W niniejszej analizie, w populacji pacjentów z

oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p/mutacji TP53 rozważanym komparatorem jest ibrutynib. Ze względu na występujące w niektórych modelach parametrycznych powiązanie między efektywnością VEN+RTX oraz BR, w dalszej części opisu przedstawiana będzie również efektywność BR.

W pierwszym etapie wyznaczono efektywność VEN+RTX oraz BR w zakresie PFS i OS w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania MURANO, do których mieli dostęp twórcy modelu oryginalnego (dane dla punktu odcięcia lipiec 2018). Na wykresach poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla poszczególnych punktów końcowych oraz ramion badania MURANO (Wykres 2)

Wykres 2.
Krzywe Kaplana-Meiera VEN+RTX oraz BR z badania MURANO



Estymacja przeżycia przy pomocy krzywych Kaplana-Meiera, w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego, nie jest wystarczająca na potrzeby symulacji w dożywotnim horyzoncie analizy, dlatego konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji. Wyjątkiem są krzywe czasu leczenia, które są kompletne ze względu na planowane ograniczenie maksymalnego czasu trwania terapii w przypadku wenetoklaksu do 2 lat oraz 6 cykli w przypadku schematu BR. Krzywe czasu leczenia modelowano odrębnie, co opisano w następnym podrozdziale.

W pierwszej kolejności rozważono indywidualnie dopasowane krzywe odrębnie dla PFS, OS oraz w zależności od ramienia VEN+RTX lub BR. Wyniki tych ekstrapolacji oceniono pod kątem zachowania funkcji hazardu oraz porównano z 20-letnim prawdopodobieństwem przeżycia w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (wynoszącym około 50% dla przyjętego wieku rozpoczęcia leczenia w modelu). Dopasowanie takie dla OS wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem skutkowało zawyżonym

prawdopodobieństwem przeżycia dla wszystkich rozkładów prawdopodobieństwa oprócz rozkładu wykładniczego, charakteryzującego się stałym w czasie ryzykiem zdarzenia. Ponadto żaden z modeli nie wykazywał rosnącego w czasie ryzyka zgonu, co powinno być spodziewanym rezultatem wśród starzejącej się kohorty pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL.

Otrzymane ekstrapolacje wynikały najprawdopodobniej z niskiej dojrzałości danych dla OS w ramieniu VEN+RTX. Skłoniło to autorów modelu oryginalnego do rozważenia modeli dopasowanych łącznie do wszystkich zdarzeń z punktem końcowym (PFS/OS) jako zmienną i/lub z łącznym dopasowaniem do obu ramion z terapią jako zmienną (VEN+RTX/BR), ponieważ zarówno krzywe PFS względem OS charakteryzują się większą dojrzałością danych jak i w ramieniu BR wystąpiło więcej zdarzeń niż w ramieniu VEN+RTX. Dopasowanie ze zmiennymi przeprowadzane zostało w taki sposób, że krzywa dla różnych zmiennych zachowuje ten sam parametr kształtu, natomiast zależny od argumentów jest parametr skali. Wiąże się to z założeniem o występowaniu stałej w czasie zależności dla PFS i OS między rozważanymi grupami, np. modelem proporcjonalnych hazardów (PH, ang. *Proportional Hazards*) lub modelem przyspieszonego niepowodzenia (AFT, ang. *Accelerated Failure Time*). Zasadność stosowania modelu proporcjonalnych hazardów została zbadana za pomocą m.in. testu residuów Shoenfelda. Jedynie w przypadku PFS i OS w ramieniu BR test wskazywał na odrzucenie hipotezy o proporcjonalności hazardów. Mimo tego, na podstawie wizualnej oceny wykresu skumulowanych funkcji hazardu uznano, że krzywe spełniają pewien stopień proporcjonalności. Ponadto biorąc pod uwagę, że indywidualnie dopasowane modele wykazały zawyżone przeżycie, zdecydowano się dopasować modele z założeniem proporcjonalności PFS i OS. Założenie proporcjonalnych hazardów zostało dodatkowo zweryfikowane w ramach przeprowadzonej przez autorów modelu oryginalnego walidacji zewnętrznej, którą przedstawiono również w niniejszej analizie (rozdz. 7.3).

W celu przeprowadzania dopasowania krzywych parametrycznych rozważono następujące modele:

- model 1: krzywe dopasowane niezależnie dla OS i PFS oraz niezależnie od ramienia;
- model 2: krzywe dopasowane z punktem końcowym jako zmienną, niezależnie od ramienia;
- model 3: krzywe dopasowane z punktem końcowym jako zmienną oraz ramieniem jako zmienną.

Powyższe modele wyróżniają zmienne:

- *endpoint* – określającą czy krzywa jest przeżyciem wolnym od progresji czy przeżyciem całkowitym,
- *tx* – określające ramię badania MURANO: VEN+RTX albo BR.

Poszczególne modele uwzględniają dodatkowo parametry takie jak:

- *del* – określający czy stwierdzono obecność delecji 17p (lub w przypadku, gdy nie było możliwe określenie obecności delecji 17p, obecność mutacji TP53),
- *age* – definiowany jako wiek chorego w momencie rozpoczęcia leczenia,

- *txline* – definiowany w oparciu o rozpoczęcie leczenia jako drugą linię terapii albo co najmniej trzecią linię terapii.

Uwzględniając podstawowe oraz dodatkowe zmienne a także interakcje między niektórymi zmiennymi zależność krzywych przeżycia od wyróżnionych zmiennych w poszczególnych modelach można symbolicznie zapisać:

- model 1: $age+txln+del$,
- model 2: $age+txln+del+tx+tx*txln$,
- model 3: $age+txln+del+tx+endpoint+tx*txln+endpoint*tx+endpoint*del+endpoint*txln$.

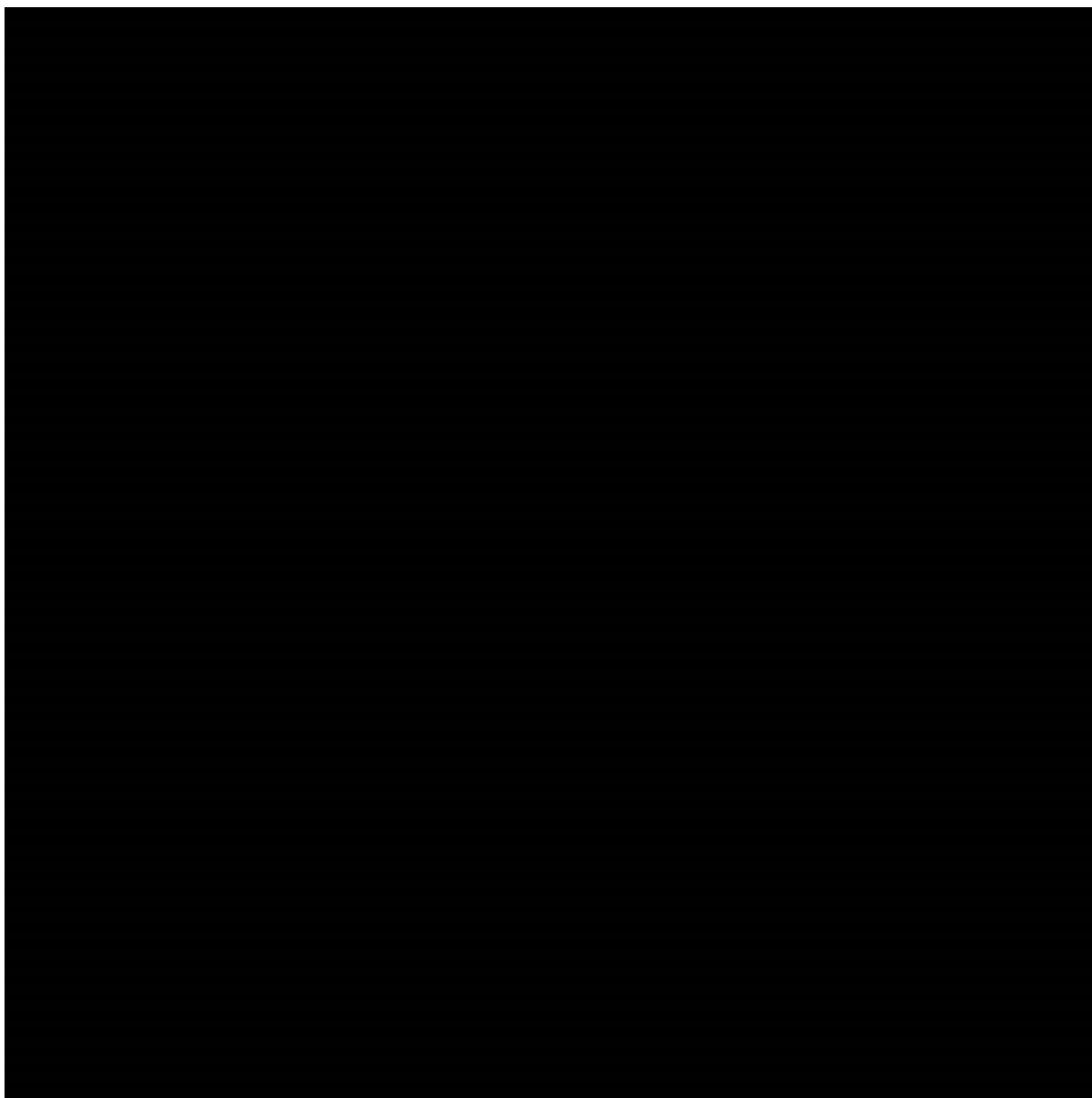
Model pierwszy, jako nieuwzględniający zależności między PFS i OS oraz między ramionami, skutkuje zbliżonymi oszacowaniami jak pierwotne dopasowania bez zmiennych. Ekstrapolacje uzyskane w ramach drugiego modelu charakteryzują się niższym przeżyciem niż w modelu pierwszym, ponadto uzyskane krzywe OS w ramieniu VEN+RTX charakteryzują się rosnącym ryzykiem zgonu, za wyjątkiem krzywej log-logistycznej i log-normalnej. W wyniku przeprowadzonych ekstrapolacji w trzecim modelu uzyskano najbardziej konserwatywne oszacowania przeżycia całkowitego dla pacjentów stosujących VEN+RTX, które autorzy modelu oryginalnego uznali za najbardziej wiarygodne. Poniżej zaprezentowano wyniki dopasowania dla modelu 3.

Tabela 7.
Model 3 – wyniki dopasowania

	VEN	VEN+RTX	VEN+RTX	VEN+RTX	VEN+RTX	VEN+RTX	VEN+RTX

I							
II							
III							

Wykres 3.
Model 3 – wyniki ekstrapolacji w horyzoncie 20 lat



Wyniki przeprowadzonych ekstrapolacji zostały poddane następnie konsultacji z ekspertami klinicznymi. Zgodnie z opinią ekspertów w odniesieniu do przeżycia w ramieniu VEN+RTX, około połowa pacjentów powinna osiągnąć oczekiwane przeżycie zgodnie ze śmiertelnością naturalną. Bazując na fakcie, że przy średnim wieku pacjentów z badania MURANO, zgodnie ze śmiertelnością naturalną Wielkiej Brytanii, po 20 latach przy życiu pozostanie około 50% pacjentów, przyjęto że krzywa OS po 20 latach powinna osiągnąć około [REDACTED]. Dwóch klinicystów zasugerowało niższe wartości [REDACTED] oraz [REDACTED]. Ostatnią wartość przyjęto jako punkt odniesienia.

Najlepiej dopasowanym rozkładem w ramach trzeciego modelu, zgodnie z kryterium AIC, są rozkłady Weibulla oraz uogólniony gamma (identyczna wartość AIC), natomiast kryterium BIC jednoznacznie wskazuje na rozkład Weibulla. Ponadto przeżycie 20-letnie w ramieniu VEN+RTX modelowane za pomocą rozkładu Weibulla jest najbliższej wartości [REDACTED]. Biorąc pod uwagę powyższe kryteria oraz

wcześniejszą dyskusję, w analizie podstawowej dla ramion VEN+RTX oraz BR uwzględniono rozkład Weibulla uzyskany w ramach trzeciego modelu. Pozostałe modele oraz związane z nimi rozkłady zaimplementowano z możliwością wyboru w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym. Poniżej przedstawiono parametryzację rozkładu Weibulla w trzecim modelu (Tabela 8).

Tabela 8.
Model 3 – parametry rozkładu Weibulla (VEN+RTX vs BR)

Współczynnik	Wartość średnia	SE
kształt	████	████
skala (wyraz wolny)	████	████
age	████	████
txln (≥3)	████	████
del (del17p/mTP53)	████	████
tx (VEN+RTX)	████	████
endpoint (PFS)	████	████
tx (VEN+RTX) & txln (≥3)	████	████
tx (VEN+RTX) & endpoint (PFS)	████	████
endpoint (PFS) & del (del17p/mTP53)	████	████
endpoint (PFS) & txln (≥3)	████	████

Wartości współczynników dla czasu liczonego w dniach

Powyższe parametry stosowane są wg następującego wzoru:

$$S(t) = EXP\left(-\left(\frac{t}{EXP(skala + \sum_i x_i \beta_i)}\right)^{EXP(kształt)}\right)$$

gdzie β_i to kolejne współczynniki podane w tabeli powyżej (począwszy od początkowego wieku), zaś x_i to odpowiadające im wartości zmiennych (np. początkowy wiek, odsetek pacjentów na co najmniej 3. linii leczenia itd.).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa kolejne najlepiej dopasowane rozkłady według współczynników AIC i BIC: uogólniony gamma oraz gamma. Poniżej przedstawiono wartości współczynników oraz parametryzacje rozkładów.

Tabela 9.
Model 3 – parametry rozkładu uogólnionego gamma (VEN+RTX vs BR)

Współczynnik	Wartość średnia	SE
kształt	████	████
skala	████	████
Q	████	████
age	████	████

Współczynnik	Wartość średnia	SE
txln (≥3)	████	████
del (del17p/mTP53)	████	████
tx (VEN+RTX)	████	████
endpoint (PFS)	████	████
tx (VEN+RTX) & txln (≥3)	████	████
tx (VEN+RTX) & endpoint (PFS)	████	████
endpoint (PFS) & del (del17p/mTP53)	████	████
endpoint (PFS) & txln (≥3)	████	████

Wartości współczynników dla czasu liczonego w dniach

Powyższe parametry stosowane są wg następującego wzoru:

$$S(t) = \begin{cases} 1 - F(t), & Q > 0 \\ F(t), & Q \leq 0 \end{cases}$$

$$F(t) = \Gamma\left(Q \frac{\ln(t) - (kształt + \sum_i x_i \beta_i)}{\exp(skala)}, Q^{-2}, 1\right),$$

gdzie $\Gamma()$ to zaimplementowana w ramach aplikacji Microsoft Excel® dystrybuanta rozkładu Gamma, β_i to kolejne współczynniki podane w tabeli powyżej (począwszy od początkowego wieku), zaś x_i to odpowiadające im wartości zmiennych (np. początkowy wiek, odsetek pacjentów na co najmniej 3. linii leczenia itd.).

Tabela 10.
Model 3 – parametry rozkładu gamma (VEN+RTX vs BR)

Współczynnik	Wartość średnia	SE
kształt	████	████
skala (odwrotność)	████	████
age	████	████
txln (≥3)	████	████
del (del17p/mTP53)	████	████
tx (VEN+RTX)	████	████
endpoint (PFS)	████	████
tx (VEN+RTX) & txln (≥3)	████	████
tx (VEN+RTX) & endpoint (PFS)	████	████
endpoint (PFS) & del (del17p/mTP53)	████	████
endpoint (PFS) & txln (≥3)	████	████

Wartości współczynników dla czasu liczonego w dniach

Powyższe parametry stosowane są wg następującego wzoru:

$$S(t) = 1 - \Gamma\left(t \cdot \exp\left(\text{skala} + \sum_i x_i \beta_i\right), \exp(\text{kształt}), 1\right)$$

gdzie $\Gamma()$ to zaimplementowana w ramach aplikacji Microsoft Excel® dystrybucja rozkładu Gamma, β_i to kolejne współczynniki podane w tabeli powyżej (począwszy od początkowego wieku), zaś x_i to odpowiadające im wartości zmiennych (np. początkowy wiek, odsetek pacjentów na co najmniej 3. linii leczenia itd.).

Czas trwania leczenia (ToT)

Zgodnie z protokołem badania MURANO terapia VEN+RTX trwała do wystąpienia progresji bądź decyzji pacjenta lub badacza o wycofaniu z leczenia, nie dłużej jednak niż 2 lata. Krzywa Kaplana-Meiera czasu leczenia VEN+RTX jest kompletna w okresie 4-letniej obserwacji, co wynika z planowego ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii wenetoklaksem do 2 lat. Ze względu na występowanie dodatkowych przyczyn zakończenia leczenia (innych niż progresja), krzywa czasu trwania leczenia znajduje się poniżej krzywej przeżycia wolnego od progresji. Jednak zależność ta dla krzywej Kaplana-Meiera zachowana jest jedynie w ciągu dwóch pierwszych lat terapii, ponieważ w niektórych przypadkach badacze zdecydowali o dłuższym stosowaniu wenetoklaksu niż 2 lata [6]. W związku z powyższym, modelowanie krzywej ToT w oparciu o czas trwania leczenia zaobserwowany w badaniu MURANO może skutkować oszacowaniem długości terapii, które nie odzwierciedla praktyki klinicznej. Wobec tego rozważono modelowanie w oparciu o krzywą PFS z uwzględnieniem 2-letniego ograniczenia czasowego. Oszacowanie takie maksymalizuje czas trwania terapii w okresie dwóch pierwszych lat, co jest podejściem konserwatywnym, natomiast zachowuje 2-letni czas trwania terapii. W analizie podstawowej przyjęto modelowanie w oparciu o krzywą PFS (z ograniczeniem do 2 lat). Poniżej zestawiono na wykresie zaobserwowany oraz modelowany czas trwania leczenia wenetoklaksem (Wykres 4).

Wykres 4.**Czas trwania leczenia VEN+RTX – obserwowany w badaniu MURANO oraz modelowany w oparciu o PFS****3.3.3. Ibrutynib**

W przypadku komparatorów uwzględnionych w oryginalnym modelu, za wyjątkiem schematu BR występującym jako ramię w badaniu MURANO, zachodziła konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. W zakresie porównania pośredniego rozważono dwa podejścia. Pierwsze z nich to porównanie naiwne polegające na dopasowaniu krzywych parametrycznych do danych pacjentów stosujących komparator niezależnie dla porównywanych interwencji. Podejście to wykorzystuje bezpośrednio wyniki badania, bez dodatkowych założeń, natomiast obarczone jest większym ryzykiem błędu ze względu na różnice występujące między populacjami w badaniach dla interwencji i komparatora. Drugim rozważanym podejściem było porównanie pośrednie z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów metodą *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC). Metoda ta polega na dostosowaniu populacji względem różnic w charakterystykach pacjentów między badaniami poprzez przypisanie pacjentom odpowiednich wag, tak aby zminimalizować różnice między charakterystykami pacjentów. Następnie w odniesieniu do pacjentów zważonych zastosowano model proporcjonalnych hazardów Coxa. W zależności od dostępności danych porównanie to przeprowadzono za pośrednictwem wspólnego komparatora lub bez.

Porównanie z ibrutynibem przeprowadzono na dwa sposoby: poprzez indywidualnie dopasowane krzywe oraz metodą MAIC bez wspólnego komparatora. W tym celu posłużono się danymi z badania klinicznego RESONATE [17] oraz danymi surowymi pacjentów z badania MURANO. Dane pacjentów z badania MURANO dostosowano do charakterystyk pacjentów z RESONATE. Następnie w celu

wyznaczenia współczynnika HR zastosowano model proporcjonalnych hazardów Coxa w odniesieniu do dostosowanych danych z badania MURANO oraz danych pacjentów z badania RESONATE (odtworzonych algorytmem Guyot 2012 [19]).

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC możliwe było wyłącznie w populacji ogólnej badań MURANO i RESONATE, przy czym nie należy tego postrzegać jako istotnego ograniczenia, gdyż po pierwsze zapewniało to dostępność odpowiedniej liczby pacjentów i punktów końcowych, a po drugie efekt terapeutyczny obu ocenianych opcji nie jest zależny od obecności zaburzeń cytogenetycznych, a to oznacza, że wyniki uzyskane w populacji ogólnej będą analogiczne jak w populacji docelowej.

W otrzymanym od Zamawiającego modelu dane dotyczące skuteczności terapii, w tym porównanie pośrednie metodą MAIC zaktualizowano w oparciu o najnowszy punkt odcięcia danych w badaniu MURANO lipiec 2018. Wynik MAIC zaprezentowany w analizie klinicznej dotyczą punktu odcięcia maj 2018 i różnią się nieznacznie pod względem przedziałów ufności. Różnica ta nie wpływa na wnioskowanie płynące z porównania ani na wynik wariantu podstawowego analizy kosztów-użyteczności. W niniejszej analizie wykorzystano najbardziej aktualne wyniki dla zachowania spójności z pozostałymi danymi z badania MURANO w modelu.

Poniżej zaprezentowano wyniki porównania z ibrutynibem (dla punktów odcięcia maj oraz lipiec 2018), dostosowane metodą MAIC (Tabela 11).

Tabela 11.
Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC VEN+RTX vs IBR

Porównanie	HR	CI 95%	Metoda	Punkt odcięcia danych
Ibrutynib (PFS)	■	■	MAIC (PFS w ocenie badacza)	Lipiec 2018
Ibrutynib (OS)	■	■	MAIC	Lipiec 2018
Ibrutynib (PFS)	■	■	MAIC (PFS w ocenie badacza)	Maj 2018
Ibrutynib (OS)	■	■	MAIC	Maj 2018

Powyżej przedstawione wartości HR zastosowano w odniesieniu do krzywych PFS i OS z ramienia VEN+RTX, celem oszacowania PFS i OS w ramieniu ibrutynibu. Ze względu na brak istotności statystycznej współczynnika HR dla PFS, rozważono w analizie wrażliwości scenariusz polegający na przyjęciu w ramieniu IBR takiego samego czasu wolnego od progresji jak w ramieniu VEN+RTX (scenariusz S0).

Szczegółowe wyniki porównania MAIC przedstawiono w osobnym raporcie [17] oraz analizie klinicznej [5].

W celu zachowania spójności z krzywymi VEN+RTX, indywidualne dopasowanie krzywej dla IBR przeprowadzono z zastosowaniem rozkładu Weibulla. Ze względu na niezależność ekstrapolacji oraz

brak dodatkowych danych dopasowanie uwzględnia tylko jedną zmienną dodatkową odpowiadającą za punkt końcowy (PFS).

Tabela 12.
Ibrutynib – parametry rozkładu Weibulla

Współczynnik	Wartość średnia	SE
Kształt	████	████
Skala (wyraz wolny)	████	████
endpoint (PFS)	████	████

Dodatkowo w celu dostosowania krzywej do charakterystyk pacjentów z badania MURANO zastosowano współczynnik HR wynoszący █████ który obliczono jako iloraz niedostosowanego HR=████ w porównaniu pośrednim VEN+RTX oraz dostosowanego, otrzymanego w ramach MAIC █████ dla krzywej PFS oraz analogicznie dla OS █████

Ze względu na brak zmiennej dla obecności delecji, podejście to pozwala na mniej adekwatne ekstrapolacje wyników w odniesieniu do rozważanej populacji, gdyż należy mieć na uwadze, że delecja 17p jest istotnym czynnikiem rokującym w PBL. Dlatego w analizie podstawowej uwzględniono efektywność ibrutynibu w oparciu o HR (MAIC), natomiast w analizie wrażliwości przetestowano niezależnie dopasowany rozkład Weibulla.

Z powodu braku dodatkowych danych, czas trwania leczenia ibrutynibem przyjęto na podstawie oszacowanej krzywej PFS, co jest spójne z podejściem zastosowanym w przypadku schematu VEN+RTX.

3.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej [5] uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów stosujących dowolną z rozważanych interwencji. W przypadku schematu VEN+RTX przyjęto wartości na podstawie badania MURANO, natomiast dla ibrutynibu przyjęto wyniki badania RESONATE [10]. W przypadku neutropenii, zapalenia płuc i małopłytkowości w modelu oryginalnym w ramieniu VEN+RTX występowały nieco wyższe wartości niż raportowano w analizie klinicznej na podstawie opublikowanych wyników badania MURANO, w analizie przyjęto konserwatywnie wyższe wartości.

Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu). Celem naliczenia obniżenia QALY w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych konieczne jest określenie czasu ich trwania, dane te przedstawiono w rozdziale 3.5.3.

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

Tabela 13.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	VEN+RTX (N=194)	IBR (N=195)
Anemia	████	████
Neutropenia	████	████
Zapalenie płuc	████	████
Małopłytkowość	████	████
Zakażenia	I	████
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	████	I

*Do wartości 47/195 raportowanej w badaniu wliczono pacjentów z zapaleniem płuc, wobec czego została ona pomniejszona o odsetek pacjentów z zapaleniem płuc, aby uniknąć podwójnego naliczania tego zdarzenia

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1. Wprowadzenie

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do etapu analizy pełnych tekstów włączono 6 publikacji, w których odnotowano wartości użyteczności odpowiednie do stanów rozważanych w modelu (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie po progresji choroby) a także wartości obniżenia użyteczności na skutek występowania zdarzeń niepożądanych. W dalszej części rozdziału przeanalizowano szczegółowo odnalezione źródła danych.

Analiza ekonomiczna Muller 2016 [20] została przeprowadzona dla schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab) w pierwszej linii leczenia PBL. W odnalezionej analizie, wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania Hallek 2010 [21]. Do danych z tego badania zastosowano mapowanie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do EQ-5D według brytyjskiej taryfy z użyciem algorytmu Kim 2012 [22]. Mapowanie kwestionariuszy wiąże się ze zwiększoną niepewnością oszacowań. W tym przypadku otrzymano zbliżone wartości dla stanów PFS oraz PPS, które w znikomym stopniu różnicują rozważane stany zdrowia. W związku z powyższym, w obliczeniach nie zostały uwzględnione wartości z analizy Muller 2016 [20].

Tabela 14.
Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Muller 2016 [20] – wartości przeskalowane do roku życia

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

W badaniu Kosmas 2015 [23] udział wzięło 100 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Celem badania było wyznaczenie wartości użyteczności dla dziewięciu stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową. Zostały one wyznaczone z wykorzystaniem metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*). W odnalezionym badaniu wartość użyteczności w stanie PFS podczas drugiej linii leczenia (0,55) jest niższa niż wartość użyteczności dla progresji choroby po drugiej linii leczenia (0,59), co jest wynikiem nieodzwierciedlającym podstawowej relacji między rozważanymi stanami (pogorszenie stanu zdrowia po progresji). W związku z tym, wyniki z badania Kosmas 2015 [23] nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 15.
Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Kosmas 2015 [23]

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

W badaniu Tolley 2013 [12] wartości użyteczności wyznaczono dla 7 stanów zdrowia (6 stanów zdrowia wolnych od progresji choroby uwzględniających odpowiedź na leczenie oraz wystąpienie określonych zdarzeń niepożądanych oraz 1 stan zdrowia związany z wystąpieniem progresji choroby) związanych z przewlekłą białaczką limfocytową. Badanie zostało przeprowadzone na 110 przedstawicielach populacji ogólnej Wielkiej Brytanii w formie wywiadów osobistych a wartości użyteczności wyznaczono metodą TTO. Wszystkie stany zdrowia zostały zdefiniowane tak, aby odzwierciedlać 70-letniego pacjenta w późnym stadium PBL po przebytej jednej lub dwóch liniach leczenia oraz aby uwzględnić wpływ na co najmniej jeden z wymiarów kwestionariusza EQ-5D. Wartości użyteczności w stanie po wystąpieniu progresji choroby są skrajnie niskie i odbiegają od wartości odnotowanych w pozostałych źródłach danych. Ponadto oszacowanie użyteczności stanu zdrowia dla przeżycia wolnego od progresji wymaga uwzględnienia dodatkowo odpowiedzi na leczenie. W związku z tym, danych zawartych w publikacji Tolley 2013 [12] nie wykorzystano w niniejszej analizie. Poniżej przedstawiono wartości użyteczności odnotowane w publikacji Tolley 2013 [12] (Tabela 16).

Tabela 16.
Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Tolley 2013 [12]

Stan	Średnia	CI 95%	SE	Spadek użyteczności	SE
PFS z odpowiedzią na leczenie	0,671	(0,627; 0,715)	0,022	-	-
PFS z odpowiedzią na leczenie + trombocytopenia	0,563	(0,516; 0,610)	0,024	-0,108	0,033
PFS z odpowiedzią na leczenie + neutropenia bez infekcji	0,508	(0,464; 0,551)	0,022	-0,163	0,032
PFS z odpowiedzią na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,476	(0,432; 0,519)	0,022	-0,195	0,032
PFS bez odpowiedzi na leczenie	0,394	(0,353; 0,435)	0,021	-	-
Stan wolny od progresji bez odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,333	(0,294; 0,372)	0,061	-0,061	0,030
Progresja choroby	0,214	(0,180; 0,247)	0,017	-	-

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

W badaniu Beusterien 2010 [11] wyznaczono wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z leczeniem PBL: 4 związane z odpowiedzią na leczenie w ramach I linii leczenia (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, brak odpowiedzi – choroba stabilna oraz progresja choroby), 6 związanych z toksycznością leczenia (wystąpienie nudności, wymiotów, biegunki, anemii, gorączki lub zapalenia płuc) oraz 2 związane z linią leczenia (druga i trzecia leczenia). W badaniu wzięło udział 89 osób wybranych z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii a wartości użyteczności zostały wyznaczone metodą loterii (ang. *standard gamble*).

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci, którzy otrzymali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z danymi z badania MURANO, około 59% pacjentów otrzymało leczenie wenetoklaksem lub schematem BR jako drugą linię leczenia. Wobec tego, za najbardziej adekwatną wartość dla stanu PFS przyjęto użyteczność podczas drugiej linii leczenia. Z opisu stanów uwzględnionych w publikacji wynika, że odnotowana wartość dla stanu po wystąpieniu progresji choroby dotyczy pacjentów po pierwszej linii leczenia. W związku z tym, w analizie dla stanu po progresji choroby zdecydowano się uwzględnić wartość odpowiadającą trzeciej linii leczenia, która zakłada progresję choroby podczas poprzedniej linii leczenia.

Wartości użyteczności wykorzystane w ramach analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Beusterien 2010 [11]

Stan	Średnia	SD	SE	Spadek użyteczności (różnica średnich)	SE (dla spadku użyteczności)
Brak zmiany	0,78	0,14	0,015	-	-
Druga linia leczenia	0,71	0,17	0,018	-	-
Brak zmiany + anemia (zdarzenie 3–4 stopnia)	0,69	0,18	0,019	-0,09	0,024
Stan po progresji	0,68	0,20	0,021	-	-
Brak zmiany + gorączka (zdarzenie 3–4 stopnia)	0,67	0,17	0,018	-0,11	0,023
Trzecia linia leczenia	0,65	0,22	0,023	-	-
Brak zmiany + zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (zdarzenie 3–4 stopnia)	0,58	0,19	0,020	-0,20	0,025

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

Poster Ferguson 2008 [24] włączono na podstawie referencji z publikacji Hatswell 2017 [25], odnalezioną w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego (rozdz. A.1.2). W badaniu opisanym w Ferguson 2008 [24] udział wzięło 60 osób z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową. Wartości użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone metodą TTO. Ze względu na brak bardziej szczegółowego opisu stanów zdrowia uwzględnionych w Ferguson 2008 [24] odnalezione dane wykorzystano w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Wartości wykorzystane w obliczeniach przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Wartości użyteczności stanów zdrowia z Ferguson 2008 [24]

Stan	Średnia	SD	SE
Po II linii leczenia, stan bez progresji	0,65	0,2093	0,0839
Po II linii leczenia, stan po progresji	0,47	0,2176	0,0607

SD – odchylenie standardowe, N=60, SE – błąd standardowy – dla stanów oszacowane jako $\frac{SD}{\sqrt{N}}$.

Analiza ekonomiczna Hancock 2002 [26] została przeprowadzona dla fludarabiny stosowanej w monoterapii w I linii leczenia PBL. W ramach odnalezioną analizy, w oparciu o dane z badania Holzner 2001 [27], wyznaczono wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS. Celem badania Holzner 2001 [27] było porównanie kwestionariuszy jakości życia EORTC QLQ C-30 oraz FACT-G. W odnalezioną analizę dane dotyczące jakości życia zostały przeliczone na wartości użyteczności w odpowiednich stanach. W związku z brakiem informacji dotyczącej algorytmu wykorzystanego do wyznaczenia wartości użyteczności, publikacja Hancock 2002 [26] nie została uwzględniona w analizie podstawowej. Wartości odnotowane w publikacji wykorzystano w obliczeniach w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 19.
Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Hancock 2002 [26]

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

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

Wartości użyteczności stanów zdrowia zostały zebrane w ramach badania MURANO z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. Dane potrzebne do wyznaczenia wartości użyteczności stanów zdrowia przed wystąpieniem progresji choroby były zbierane w równych przedziałach czasowych przed wystąpieniem progresji choroby, w chwili wystąpienia progresji choroby jak również jeden raz po wystąpieniu progresji choroby. Dane zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L przeliczono na użyteczności za pomocą zestawu wartości dla populacji Wielkiej Brytanii. Otrzymano wartości użyteczności stanów zdrowia w zakresie od -0,594 do 1. W wyniku przeprowadzonych obliczeń otrzymano wysokie wartości użyteczności (wartość średnia w badaniu wyniosła ■■■) [6]. Autorzy oryginalnego modelu otrzymane wartości uznali za mało prawdopodobne w porównaniu z danymi dla populacji Wielkiej Brytanii. W związku z powyższym, kierując się rekomendacjami NICE poczynionymi w ramach oceny analizy CUA wenetoklaksu stosowanego w monoterapii w leczeniu PBL [28], autorzy oryginalnego modelu nie zdecydowali się wykorzystać danych otrzymanych w oparciu o wyniki badania MURANO.

W modelu oryginalnym [6] źródła dla wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z oceny NICE analizy Wenetoklaksu stosowanego w monoterapii w leczeniu PBL [28]. W stanie PFS uwzględniono wartość użyteczności (0,748) odnotowaną w analizie idelalazybu w leczeniu PBL [29]. Wartość użyteczności w stanie PPS (0,6) została zaczerpnięta z publikacji Dretzke 2010 [30]. W analizie podstawowej zdecydowano się odstąpić od tego podejścia, ponieważ łączy ono różne źródła danych oraz różne metody pozyskania użyteczności, co nie jest preferowane przez wytyczne HTA [4], założenia te przetestowano w analizie wrażliwości. W obliczeniach wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu zaczerpnięto dane z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania. Zarówno dla stanu przed wystąpieniem progresji choroby, jak i stanu po wystąpieniu progresji choroby przyjęto jedno źródło danych.

Poniżej (Tabela 20) zestawiono wartości użyteczności stanów PFS oraz PPS otrzymane na podstawie publikacji włączonych z przeprowadzonego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline).

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

Źródło	Metoda pomiaru	PFS	PPS	Uwzględnione w analizie
Muller 2016 [20]	Mapowanie do EQ-5D	0,874	0,848	NIE
Kosmas 2015 [23]	TTO	0,550	0,590	NIE
Tolley 2013 [12]	TTO	0,394 – 0,671	0,214	NIE
Beusterien 2010 [11]	SG	0,710	0,650	TAK
Ferguson 2008 [24]	TTO	0,650	0,470	TAK
Hancock 2002 [26]	Mapowanie	0,800	0,600	TAK

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia odnotowane w publikacji Beusterien 2010 [11]. Dla stanów PFS i PPS przyjęto odpowiednio wartości odnotowane dla pacjentów otrzymujących II oraz III linię leczenia. Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy podstawowej

Stan	Średnia	Błąd standardowy
PFS	0,71	0,17
PPS	0,65	0,22

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości raportowane w publikacjach: Ferguson 2008 [24] oraz Hancock 2002 [26]. Wszystkie wartości wykorzystane w scenariuszach dodatkowych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	PFS	PPS	Źródło
Analiza podstawowa	0,71	0,65	Beusterien 2010 [11]
Analiza wrażliwości I	0,65	0,47	Ferguson 2008 [24]
Analiza wrażliwości II	0,80	0,60	Hancock 2002 [26]
Analiza wrażliwości II	0,748	0,6	Model oryginalny (NICE TA359 [29], Dretzke 2010 [30])

3.5.3. Obniżenie użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione spadki użyteczności stanów zdrowia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących leczenie. Wartości dotyczące spadków użyteczności oszacowano na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania oraz referencji do modelu oryginalnego. Wartości obniżenia

użyteczności w pierwszej kolejności uwzględniono z publikacji Beusterien 2010 [11], z której pochodzą wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej. W przypadku braku danych dla zdarzeń w publikacji Beusterien 2010 uwzględniono wartości z publikacji Tolley 2013 [12] odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego. Dla pozostałych zdarzeń, dla których nie było możliwe określenie wartości na podstawie powyższych publikacji wartości przyjęto na podstawie założeń bądź źródeł uwzględnionych w modelu oryginalnym, tj. analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla idelalazybu stosowanego w leczeniu PBL [29].

Obniżenie użyteczności dla anemii oraz zapalenia płuc zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2010, z której pochodzą wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej. Wartość dla neutropenii oraz małopłytkowości zaczerpnięto z publikacji Tolley 2013. Z tego samego źródła wykorzystano wartość dla zakażenia oraz infekcji i zakażenia pasożytniczego. W obliczeniach założono, że ma ona taki sam wpływ na stan zdrowia pacjenta jak ciężka infekcja. Czas leczenia każdego z wymienionych zdarzeń niepożądanych odnaleziono w analizie przeprowadzonej dla idelalazybu [29], dla zakażenia i infekcji wraz zakażeniem pasożytniczym założono czas trwania zdarzenia jak dla zapalenia płuc. Zestawienie wartości wykorzystanych w analizie oraz ich źródeł zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Nazwa	Wartość średnia	SE	Źródło	Czas leczenia (miesiące)	Źródło
Anemia	0,090	0,024	Beusterien 2010	0,762	
Neutropenia	0,163	0,032	Tolley 2013	0,496	NICE TA 359 [29]
Zapalenie płuc	0,200	0,025	Beusterien 2010	0,598	
Małopłytkowość	0,108	0,033	Tolley 2013	0,762	
Zakażenie	0,195	0,032	Tolley 2013	0,598	Na podstawie zapalenia płuc
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	0,195	0,032	Tolley 2013	0,598	Na podstawie zapalenia płuc

3.5.4. Dostosowanie użyteczności do wieku

Kierując się zaleceniami NICE [31], w modelu oryginalnym [6], uwzględniono skorygowanie wartości użyteczności o wiek pacjenta. Powodem takiego postępowania jest rosnąca częstość występowania chorób współtowarzyszących wraz z wiekiem wpływających na jakość życia. W modelu oryginalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Ara 2011 [32]. W niniejszych obliczeniach wykorzystano polskie normy użyteczności z użyciem EQ-5D-3L (Golicki 2015 [13]). Na podstawie wartości użyteczności dla kobiet i mężczyzn z publikacji Golicki 2015 [13] obliczono wspólną wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów ważoną odsetkami kobiet i mężczyzn wykorzystanymi w niniejszym modelu. Współczynnik użyteczności został

obliczony jako stosunek użyteczności w danym przedziale wiekowym do użyteczności w bazowym przedziale wiekowym (przedział bazowy rozumiany jest jako przedział zawierający wiek startowy). W modelu istnieje możliwość wyboru współczynnika korygującego zgodnie z normami polskimi (Golicki 2015 [13]) lub na podstawie oryginalnie zaimplementowanych danych brytyjskich (Ara 2011 [32]). W ramach analizy podstawowej uwzględniono polskie normy użyteczności obliczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L. Dane wykorzystane do wyznaczenia współczynników korygujących oraz wyznaczone współczynniki zamieszczono poniżej (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24.
Korekta użyteczności ze względu na wiek – normy polskie otrzymane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L (publikacja Golicki 2015 [13] – wartości wykorzystane w analizie podstawowej)

Przedział wiekowy	Wartości użyteczności dla mężczyzn	Odsetek mężczyzn	Wartości użyteczności dla kobiet	Odsetek kobiet	Wartość użyteczności ważona odsetkiem kobiet i mężczyzn	Współczynnik korygujący
60–65	0,852		0,870		0,857	1
66–70	0,831		0,802		0,823	0,961
71–75	0,831	73,82%	0,802	26,96%	0,823	0,961
76–80	0,767		0,712		0,753	0,878
81–85	0,767		0,712		0,753	0,878
86+	0,767		0,712		0,753	0,878

Tabela 25.
Korekta użyteczności ze względu na wiek – normy brytyjskie wykorzystane w modelu oryginalnym

Przedział wiekowy	Liczba pomiarów użyteczności	Średnia użyteczność	Współczynnik korygujący
60–≤65	2739	0,8072	1
66–≤70	2993	0,8041	0,996
71–≤75	2501	0,7790	0,965
76–≤80	1895	0,7533	0,933
81–≤85	1199	0,6985	0,865
86+	655	0,6497	0,805

3.6. Koszty

Koszty zostały zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet [14]. W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystane w przeprowadzonych obliczeniach (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszty uwzględnione w analizie

Schemat leczenia			
Koszty leków na 1 mg			
	Wenetoklaks		2,52
	Rytuksymab	9,51	12,84
	Ibrutynib	0,91	2,07
Koszty jednego podania			
Analiza podstawowa	Wenetoklaks+Rytuksymab		486,72
	Ibrutynib		0
Koszty monitorowania i diagnostyki na cykl			
Analiza podstawowa	Wenetoklaks+Rytuksymab		82,27
	Ibrutynib		199,16
Analiza wrażliwości 1	Wenetoklaks+Rytuksymab		145,09
	Ibrutynib		199,16
Analiza wrażliwości 2	Wenetoklaks+Rytuksymab		199,16
	Ibrutynib		199,16
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (jednorazowy)			
	Wenetoklaks+Rytuksymab		
	Ibrutynib		
Koszty po progresji (na cykl modelu)*			
Analiza podstawowa	Wenetoklaks+Rytuksymab		
	Ibrutynib		
Analiza wrażliwości 1	Wenetoklaks+Rytuksymab		
	Ibrutynib		
Analiza wrażliwości 2	Wenetoklaks+Rytuksymab		
	Ibrutynib		
Pozostałe koszty			
	Brak aktywnego leczenia (na cykl)		33,13
	Opieka terminalna (jednorazowo przy zgonie)		6 035,97

*zawiera koszty leków, podanie leków oraz monitorowanie

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez zamawiającego *Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)* [6].
- Długość cyklu wynosi 28 dni przy założeniu 364 dni w roku (1/13 roku).
- Przyjęto dożywni horyzont czasowy (techniczny horyzont 30 lat).
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy rocznej stopie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Dawkowanie wenetoklaksu oraz ibrutynibu określono na podstawie odpowiednich ChPL ([7] oraz [9]). Dawkowanie RTX podawanego w skojarzeniu z VEN w ramach proponowanego programu lekowego określono na podstawie badania MURANO [8].
- Charakterystykę pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania MURANO wykorzystanych modelu oryginalnym [6]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywną wartość powierzchni ciała, oszacowaną na podstawie danych GUS.
- Skuteczność wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem określono dokonując ekstrapolacji wyników badania MURANO wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji, dopasowując funkcje parametryczne do indywidualnych danych pacjentów o czasie do zdarzenia.
- Skuteczność ibrutynibu oszacowano w oparciu o współczynniki HR, uzyskane w porównaniu pośrednim metodą MAIC.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla wenetoklaksu określono w oparciu o dane z badania MURANO, natomiast w przypadku ibrutynibu o dane z badania RESONATE.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych (związanych z nimi kosztów oraz spadków użyteczności) jest naliczane wyłącznie w pierwszym cyklu modelu.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 [11] odnalezionego w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (patrz rozdz. 3.5.2). Przyjęto przy tym, że najbardziej odpowiednimi wartościami określającymi stany PFS i PPS w modelu będą wartości użyteczności dla odpowiednio drugiej oraz trzeciej linii

leczenia. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze polegające na wykorzystaniu użyteczności z publikacji Ferguson 2008 [24] oraz Hancock 2002 [26].

- W ramach analizy podstawowej uwzględniono korygowanie użyteczności ze względu na wiek z zastosowaniem polskich wartości referencyjnych Golicki 2015 [13].
- W ramach analizy podstawowej uwzględniono śmiertelność ogólną populacji polskiej na podstawie tablic trwania życia GUS [16]. Założono, że przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite powinno charakteryzować się co najmniej takim ryzykiem zgonu jak śmiertelność naturalna.
- W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków i monitorowania stanu zdrowia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo uwzględniono koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym.
- Koszty związane z leczeniem porównywanych interwencji, tj. leku, podania i monitorowania naliczane są zgodnie z krzywą czasu trwania leczenia (ToT). Uwzględniono przy tym maksymalny czas trwania terapii: VEN – 2 lata, RTX – 6 cykli.
- Pacjenci, którzy zakończyli leczenie, ale nie osiągnęli progresji mają naliczany wyłącznie koszt monitorowania.
- Koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby ujęto w postaci kosztów kolejnych linii leczenia. W ramach tej kategorii kosztów uwzględniono koszty leków, ich podania oraz monitorowania pacjentów. Przyjęto, że pacjenci po progresji stosować będą schematy FCR (12%), BR (55%), CLB (22%), CLB+RTX (5%), R-HDMP (7%). Wybór schematów oraz rozpowszechnienia opisano w analizie wpływu na budżet. Koszt kolejnych linii na cykl oszacowano jako koszt pełnej terapii podzielony przez liczbę cykli od rozpoczęcia leczenia do progresji. Czas do kolejnej progresji oszacowano w oparciu o czas trwania terapii (około █████ cykli modelu) oraz średni czas od zakończenia leczenia do progresji (██████████), na podstawie wyników modelu ekonomicznego w ramieniu BR.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon. Koszty opieki terminalnej, wyznaczono przy uwzględnieniu średnio 4-tygodniowego czasu trwania opieki (przyjęto czas trwania 1 cykl modelu), naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.

4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu o długości cyklu równej 1 cyklowi leczenia (28 dni), w którym wyróżniono następujące stany:

- przeżycie wolne od progresji (PFS) – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu,
- przeżycie po progresji (PPS) – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby,
- zgon.

Na początku symulacji, kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan PFS. W ramach tego stanu rozróżnia się pacjentów kontynuujących początkowe leczenie oraz pacjentów, którzy porzucili początkowe leczenie, ale nie doświadczyli jeszcze progresji. W kolejnych cyklach część pacjentów pozostaje w tym stanie, a część przechodzi do stanu PPS lub do stanu „zgon”. Pacjenci znajdujący się w stanie PPS mogą przejść jedynie do stanu „zgon” lub pozostać w stanie PPS. Należy jednak mieć na uwadze, że zastosowana metodyka modelowania (PSM) nie określa prawdopodobieństw przejścia, jedynie rozkład pomiędzy stany w każdym cyklu modelu.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywej czasu leczenia (ToT). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Podział kohorty na poszczególne stany modelu

Stan	Podstan	Sposób kalkulacji odsetka kohorty
Przeżycie wolne od progresji	Kontynuacja początkowego leczenia	ToT
	Po porzuceniu leczenia	$PFS - ToT$
Przeżycie po progresji	-	$OS - PFS$
Zgon	-	$1 - OS$

Dla zachowania poprawności i racjonalności wyników, w modelu przyjęto ograniczenie, iż krzywa PFS nie może przekraczać krzywej OS.

Dodatkowo w modelu występuje korekta przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od progresji o śmiertelność naturalną. Skorygowane przeżycie w każdym cyklu uwzględnia większą z wartości funkcji hazardu odpowiedniej krzywej przeżycia i hazardu wynikającego ze śmiertelności naturalnej.

Do każdego stanu przypisano koszty (przedstawione w rozdz.3.6) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz.3.5). Spadek użyteczności oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 28).

Tabela 28.
Opis głównych arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
METHODS	Strona tytułowa zawierająca instrukcje dotyczące podstawowego użytkownika modelu oraz panel nawigacji z odnośnikami do poszczególnych sekcji.
Structure	Arkusz przedstawiający podstawowe informacje dotyczące struktury modelu.
GENSETTINGS	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
DrugCosts	Koszty opakowań leków.
CEMSETTINGS	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów ogólnych analizy oraz użyteczności
CEM RESULTS	Zestawienie wyników kosztowych i zdrowotnych w porównaniu z wybranym komparatorem.
CEM SCEN PL	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości z możliwością powtórzenia wyników.
PSA	Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.
T1	Arkusz obliczeniowy VEN+RTX zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów oraz efektów zdrowotnych.
T2	Arkusz obliczeniowy ibrutynibu zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów oraz efektów zdrowotnych.
VEN+RTX	Parametryzacja krzywych PFS, OS wenetoklaksu.
IBRU	Wartości krzywej PFS i OS ibrutynibu.
Comparators	Zestawienie efektywności interwencji w zakresie PFS i OS.
PH	Definicje zakresów i rozkładów parametrów modelu, obliczenia pomocnicze probabilistycznej analizy wrażliwości.
Mort	Śmiertelność naturalna, definicja interwałów czasowych cykli modelu.
Backbone	Obliczenia pomocnicze: dyskontowanie, dostosowanie użyteczności do wieku.
DrugDosing	Szczegółowe obliczenia kosztów leczenia z uwzględnieniem schematu dawkowania.
AEs	Dane wejściowe dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych.
PSAout	Arkusz przechowujący szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz obliczenia pomocnicze.
Parameters	Podsumowanie parametrów modelu wraz z przypisanymi rozkładami prawdopodobieństwa.

Arkusz *GENSETTINGS*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy zawiera następujące opcje:

- *Cohort settings* – umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie średniego wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, odsetka mężczyzn, powierzchni ciała, odsetka pacjentów na drugiej linii leczenia, odsetka pacjentów z delecją 17p/mutacją TP53.
- *Background mortality* – umożliwia zmianę ustawień w zakresie uwzględnienia śmiertelności naturalnej.
- *Adverse event probabilities* – przekierowuje do ustawień umożliwiających zmianę odsetków występowania zdarzeń niepożądanych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- *Other drugs and regimen costs* – przekierowuje do arkusza, który umożliwia zmianę kosztów opakowań ocenianych interwencji.
- *Venetoclax administration cost* – umożliwia zmianę scenariusza dotyczącego naliczania kosztu podania wenetoklaksu i rytuksymabu.
- *Drug administration cost* – umożliwia zmianę kosztu podania.
- *Adverse event costs (one-off costs)* – umożliwia zmianę wartości kosztów zdarzeń niepożądanych.
- *Treatment specific monitoring (per cycle costs)* – umożliwia zmianę kosztów monitorowania specyficznych dla danej interwencji.
- *Additional one off costs* – umożliwia zmianę kosztów opieki terminalnej.
- *Additional continuous costs (per cycle)* – umożliwia ustawienie dodatkowych kosztów ponoszonych w stanie po progresji oraz kosztów monitorowania ponoszonych przy braku aktywnego leczenia.
- *Survival settings* – umożliwia zmianę ustawień dotyczących krzywych przeżycia, m.in. w zakresie: modelu parametrycznego dla krzywych PFS, OS dla porównywanych interwencji, czasu trwania efektu leczenia wenetoklaksem, czasu stosowania wenetoklaksu, sposobu oszacowania efektywności komparatorów.

Arkusz *CEMSETINNGS* zawiera następujące opcje:

- *General settings* – umożliwia zmianę wartości w zakresie stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych, horyzontu analizy oraz prognozy opłacalności.
- *Utilities* – umożliwia zmianę ustawień dotyczących użyteczności w zakresie wartości użyteczności oraz opcji dostosowania użyteczności do wieku.
- *Disutilities* – umożliwia zmianę wartości obniżenia użyteczności oraz czasu trwania użyteczności ze względu na zdarzenia niepożądane.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted 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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości wraz z przyjętymi wartościami (Tabela 36).

Tabela 36.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Annual discount rate (costs)/ Annual discount rate (outcomes)</i>
H	Horyzont czasowy (30)	5	<i>Time horizon</i>
B	Powierzchnia ciała na podstawie danych z badania MURANO (1,92)	Na podstawie danych GUS (1,86)	<i>BSA scenario</i>
U1	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Beusterien 2010 (PFS=0,71, PPS=0,65)	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Ferguson 2008 (PFS=0,65, PPS=0,47)	<i>Utility scenario</i>
U2		Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Hancock 2002 (PFS=0,8, PPS=0,6)	
U3		Użyteczności stanów zdrowia jak w modelu oryginalnym (PFS=0,748, PPS=0,6)	
AU1	Użyteczności dostosowane ze względu na wiek na podstawie Golicki 2015	Użyteczności dostosowane na podstawie Ara 2011	<i>Age utility adjustment source</i>
AU2		Brak dostosowania użyteczności ze względu na wiek	<i>Age utility adjustment</i>
S0	PFS ibrutynibu na podstawie HR=█ z porównania MAIC	Brak różnic w zakresie PFS pomiędzy VEN+RTX oraz IBR (HR=1)	<i>Comparator hazard ratios (PFS)</i>
S1	Łączny rozkład Weibulla (model 3) dla PFS i OS w ramieniu VEN+RTX	Łączny rozkład uogólniony gamma (model 3) dla PFS i OS w ramieniu VEN+RTX	<i>Venetoclax+RTX extrapolation setup: PFS Parametric fit, OS Parametric fit</i>
S2		Łączny rozkład gamma (model 3) dla PFS i OS w ramieniu VEN+RTX	
S3	Efektywność ibrutynibu na podstawie HR z porównania MAIC	Efektywność ibrutynibu oszacowana niezależnie dopasowanym rozkładem Weibulla	<i>Comparator survival model: Ibrutinib</i>
T	Czas trwania leczenia na podstawie krzywych PFS	Czas trwania leczenia VEN+RTX zaobserwowany w badaniu MURANO	<i>Time on treatment (ToT)</i>
A	Podanie wenetoklaksu w warunkach szpitalnych przy pierwszej dawce	Podanie wenetoklaksu w warunkach szpitalnych przy każdym zwiększeniu dawki	<i>Venetoclax administration cost</i>
M1	Monitorowanie i kwalifikacja do leczenia VEN+RTX na podstawie wyceny badań w projekcie programu lekowego (82,27 zł)	Monitorowanie i kwalifikacja do leczenia VEN+RTX na podstawie wyceny badań w projekcie programu lekowego (alternatywna wycena – 145,09 zł)	<i>Treatment specific monitoring (per cycle costs): Venetoclax+RTX: Drug programme scenarios</i>
M2		Monitorowanie i kwalifikacja do leczenia VEN+RTX na podstawie kosztu diagnostyki w ramach programu lekowego B.92 (199,16 zł)	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
P1	Średni ważony koszt po progresji	Minimalny koszt po [redacted]	<i>Additional continuous costs (per cycle): Scenario</i>
P2	[redacted]	Maksymalny koszt po progresji [redacted]	

	Wariant A		Wariant B		Wariant C		Wariant D		Wariant E		Wariant F		Wariant G		Wariant H		Wariant I	
1																		
2																		
3																		

Wariant A

Wariant B

	Wariant A		Wariant B		Wariant C		Wariant D		Wariant E		Wariant F		Wariant G		Wariant H		Wariant I	
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17																		
18																		
19																		
20																		
21																		
22																		
23																		
24																		
25																		
26																		
27																		
28																		
29																		
30																		
31																		
32																		
33																		
34																		
35																		
36																		
37																		
38																		
39																		
40																		
41																		
42																		
43																		
44																		
45																		
46																		
47																		
48																		
49																		
50																		
51																		
52																		
53																		
54																		
55																		
56																		
57																		
58																		
59																		
60																		
61																		
62																		
63																		
64																		
65																		
66																		
67																		
68																		
69																		
70																		
71																		
72																		
73																		
74																		
75																		
76																		
77																		
78																		
79																		
80																		
81																		
82																		
83																		
84																		
85																		
86																		
87																		
88																		
89																		
90																		
91																		
92																		
93																		
94																		
95																		
96																		
97																		
98																		
99																		
100																		

	Wariant 1				Wariant 2				Wariant 3				Wariant 4			
Opis	Wzrost	Waga	Wiek	Stwierdzenie	Wzrost	Waga	Wiek	Stwierdzenie	Wzrost	Waga	Wiek	Stwierdzenie	Wzrost	Waga	Wiek	Stwierdzenie
1	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1
2	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1
3	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1
4	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1	170	70	65	1

[Redacted content]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

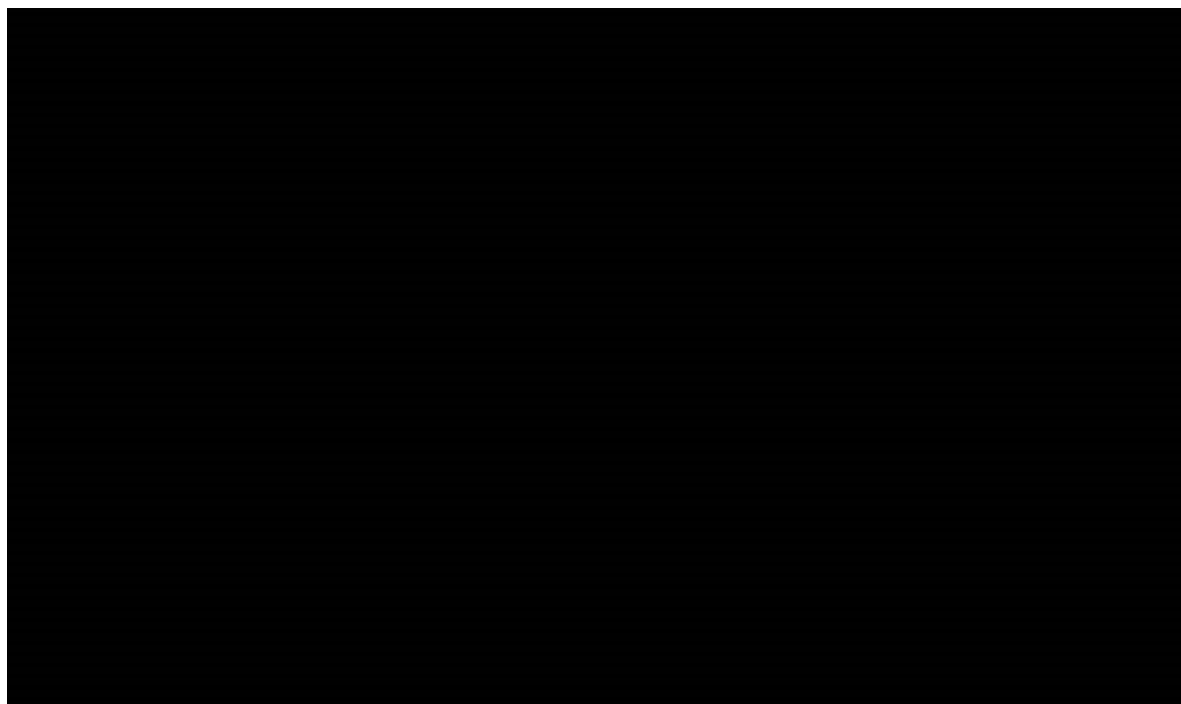
W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników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

7.2. Walidacja konwergencji

Ze względu na brak odnalezionych analiz ekonomicznych pozwalających na porównanie wyników niniejszej analizy odstąpiono od przeprowadzenia walidacji konwergencji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano modelowane krzywe PFS i OS ibrutynibu z wynikami obserwacyjnego badania przeprowadzonym przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek (PALG). W badaniu PALG oszacowano PFS i OS polskich pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL, z obecnością delecji 17p, stosujących ibrutynib w ramach programu wczesnej dostępności. Wyniki przedstawiono jako krzywe Kaplana-Meiera dla całej badanej grupy oraz z podziałem na pacjentów ze względu na stopień sprawności ECOG według przedziałów punktowych 0–1 oraz 2–4. Dla porównania z modelowanymi krzywymi PFS i OS ibrutynibu uwzględniono wariant podstawowy niniejszej analizy, a więc rozkład Weibulla – model 3., na podstawie HR uzyskanego metodą MAIC. Natomiast z publikacji badania PALG wybrano krzywe pacjentów z oceną stanu sprawności ECOG 0–1, ze względu na fakt, że w badaniu MURANO stopień sprawności niemal ECOG wszystkich pacjentów mieścił się w zakresie 0–1 (193 z 194 pacjentów w ramieniu VEN+RTX [8]). Krzywe zestawiono na wykresie poniżej (Wykres 13).

Wykres 13.**Porównanie modelowanych krzywych PFS i OS ibrutynibu oraz krzywych Kaplana-Meiera opublikowanych przez PALG**

Powyższy wykres wskazuje na zadowalający poziom zbieżności modelowanych efektów ibrutynibu oraz zaobserwowanych w ramach badania PALG, pomimo potencjalnych różnic między populacją polskich pacjentów a populacją pacjentów z badania MURANO. Potwierdza to poprawność zastosowanej metodyki w odniesieniu do warunków polskich.

Walidacja modelu oryginalnego

Autorzy modelu oryginalnego posłużyli się wynikami badań zaprezentowanych w ramach: publikacji Badoux 2011 [33] prezentującej 10-letnie wyniki stosowania schematu FCR u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej; posteru Byrd 2017 [10] dotyczącego 4-letnich wyników stosowania ibrutynibu w ramach badania RESONATE; raportu dotyczącego wyników leczenia pacjentów z PBL u pacjentów objętych obserwacją w ramach brytyjskiego rejestru nowotworów hematologicznych *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) [34]. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS ze wspomnianych źródeł wykorzystano do weryfikacji modelu proporcjonalnych hazardów w odniesieniu do krzywych PFS i OS a także do weryfikacji ekstrapolacji przeżycia w ramieniu VEN+RTX w długim horyzoncie. W przypadku rejestru HMRN uwzględniono dane dotyczące PFS i OS dla drugiej linii leczenia, jako najbardziej odpowiadającej populacji badania MURANO. Do danych z publikacji dopasowano krzywe parametryczne, celem ekstrapolacji wyników w horyzoncie dożywnym. Dwudziestoletnie przeżycie w zależności od źródła i dopasowanego rozkładu wahało się od 1% do 30%. Najbardziej optymistyczne ekstrapolacje uzyskano dla ibrutynibu, jednak należy mieć na uwadze, że dane te są najmniej dojrzałe spośród rozważanych. W odniesieniu do

proporcjonalności krzywych PFS i OS w każdym przypadku nie było zachodziły przesłanki skłaniające do odrzucenia hipotezy o proporcjonalności hazardów [6].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność wenetoklaksu i komparatora określono w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Koszty zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet – ograniczenia oszacowania kosztów opisano w raporcie analizy wpływu na budżet.
- Efektywność wenetoklaksu została oszacowana na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów z badania MURANO. Dane te w zakresie przeżycia całkowitego nie są dojrzałe (patrz rozdz. 3.3.2, Wykres 2). Ponadto oszacowania zakładają model proporcjonalnych hazardów w odniesieniu do ramienia badania MURANO, punktu końcowego PFS/OS oraz dodatkowych zmiennych związanych z obecnością delecji, linią leczenia, wiekiem rozpoczęcia terapii a także wyrażających interakcje między zmiennymi.
- Czas trwania leczenia wenetoklaksem określono w oparciu o krzywą PFS ograniczoną do dwóch lat, co maksymalizuje odsetek pacjentów leczonych (w okresie dwóch lat).
- Efektywność ibrutynibu nie została wyznaczona w ramach badania randomizowanego, co więcej oszacowano ją na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC, bez wspólnego komparatora co jest związane z dodatkową niepewnością. Z drugiej strony metoda MAIC dostosowuje porównywaną populację w celu zmniejszenia potencjalnego błędu wynikającego z różnic w zaobserwowanych charakterystykach pacjentów.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 [11] odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Przyjęto przy tym, że najbardziej odpowiednimi wartościami określającymi stany PFS i PPS w modelu będą wartości użyteczności dla odpowiednio drugiej oraz trzeciej linii leczenia. Natomiast pacjenci w populacji docelowej znajdują się na co najmniej drugiej linii leczenia, wobec czego użyteczność reprezentująca PFS na drugiej linii leczenia i PPS po niepowodzeniu drugiej linii leczenia mogą zawyżać ocenę ich jakości życia. Dodatkowo użyteczność trzeciej linii leczenia reprezentująca stan po progresji drugiej linii leczenia, również może być zawyżona.
- W modelu przyjęto, że koszt opieki terminalnej naliczany jest w cyklu w momencie wystąpienia zgonu. Z uwagi na powyższe założenie oraz niemożność rozróżnienia czy zgon wystąpił u pacjentów przed czy po progresji, pacjenci mają naliczony koszt stanów zdrowia (w trakcie ostatniego cyklu przed zgonem) wraz z kosztem opieki terminalnej. Ze względu na ograniczenia strukturalne modelu nie jest możliwe inne postępowanie.

- W ramach analizy postępowanie z pacjentami po progresji obejmuje stosowanie jednego ze schematów: BR, FCR, CLD+RTX, CLD, R-HDMP. Jednak w rzeczywistości w rozważanej populacji docelowej u pewnego odsetka pacjentów, którzy doświadczą progresji po terapii VEN+RTX możliwe będzie zastosowanie leczenia ibrutinibem w ramach programu lekowego B.92. W analizie nie uwzględniono takiej możliwości, gdyż ze względu na strukturę modelu możliwe byłoby wyłącznie naliczenie kosztów leczenia bez uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego wynikającego z zastosowania IBR.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3. zostało oszacowane na podstawie odsetków pacjentów doświadczających danego zdarzenia, co może zaniżyć rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, jeśli pacjenci doświadczają ich kilkakrotnie. Należy jednak zaznaczyć, że przy przyjętej strukturze modelu zdarzenia niepożądane wpływają w stosunkowo niewielkim stopniu na wyniki analizy.

10. Dyskusja

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

Analizę przeprowadzono w porównaniu do terapii obecnie stosowanych w populacji docelowej analizy, którą stanowią dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p/mutacji TP53.

W populacji docelowej jako komparator rozważano ibrutynib stosowany w ramach programu lekowego B.92.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności przy wykorzystaniu oryginalnego modelu otrzymanego od Zamawiającego.

Skuteczność wenetoklaksu w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) została wyznaczona na podstawie danych surowych z badania MURANO. Dane te ekstrapolowano rozkładami parametrycznymi. W ramach przeprowadzonej analizy przeżycia model sukcesywnie rozbudowywano o kolejne zależności w celu osiągnięcia możliwie najbardziej wiarygodnych ekstrapolacji. Ostatecznie uwzględniono łączny model Weibulla dla PFS i OS (a także dla ramion badania MURANO, tj. VEN+RTX oraz BR) ze wspólnym parametrem kształtu i parametrem skali zależnym od wyboru punktu końcowego, ramienia badania MURANO oraz dodatkowych zmiennych związanych z obecnością delekcji, linią leczenia, wiekiem rozpoczęcia terapii a także wyrażającymi interakcje między zmiennymi. Taki sposób oszacowania zakłada założenie o proporcjonalnych hazardach dla poszczególnych zmiennych. Finalny model spełnia własność rosnącego z wiekiem ryzyka zgonu (co nie było zachowane w pełni w poprzednio rozważanych modelach) a także jest najbardziej konserwatywnym wariantem.

Skuteczność ibrutynibu wyznaczono na podstawie współczynników HR uzyskanych w wyniku porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC bez wspólnego komparatora. Metoda ta pozwala na dostosowanie porównywanej populacji w celu zminimalizowania różnic w zaobserwowanych charakterystykach pacjentów. Pozwala to częściowo zmniejszyć błąd wynikający z braku porównania z randomizacją wenetoklaksu z ibrutynibem w ramach jednego badania. Ponadto zastosowanie parametru redukcji ryzyka (HR) do uzyskania efektywności ibrutynibu pozwala przenieść zmiany efektywności wenetoklaksu, wynikające z modyfikacji parametrów populacyjnych modelu.

Struktura modelu opiera się na bezpośrednio uzyskanym rozkładzie kohorty metodą *partitioned survival* (PSM) na podstawie krzywych PFS oraz OS. Model wyznaczony w ten sposób obejmuje stany PFS, PPS i zgon. Zaletą modelowania PSM jest prostota i bezpośrednia implementacja krzywych przeżycia. Model taki nie określa jednoznacznie prawdopodobieństw przejścia między stanami modelu, gdyż rozkład kohorty uzyskany jest bez ich wykorzystania. Jedną z konsekwencji zastosowania modelu PSM jest brak możliwości dokładnego modelowania przeżycia po progresji, tzn. nie jest określone kiedy pacjent doświadcza progresji ani w którym cyklu po progresji przebywa. Dostępna jest jedynie informacja o tym, jaki odsetek pacjentów w danym cyklu przebywa w stanie po progresji. Ponadto przeżycie po progresji jest zależne od przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Powyższe ograniczenia mają przełożenie na uproszczony sposób naliczania kosztów opieki terminalnej oraz opieki po progresji. Dla rozważanych interwencji przyjęto stosowanie tych samych schematów leczenia po progresji, tj. BR, FCR, CLD+RTX, CLD, R-HDMP. Jednak w rzeczywistości w rozważanej populacji docelowej u pewnego odsetka pacjentów, którzy doświadczą progresji po terapii VEN+RTX możliwe będzie zastosowanie leczenia ibrutynibem w ramach programu lekowego B.92. W analizie nie uwzględniono takiej możliwości, gdyż ze względu na strukturę modelu możliwe byłoby wyłącznie naliczenie kosztów leczenia bez uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego wynikającego z zastosowania IBR.

Bezpieczeństwo w zakresie zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. W obliczeniach zdarzenia niepożądane uwzględniono w sposób uproszczony w pierwszym cyklu modelu, jednak zdarzenia niepożądane wpływają w małym stopniu na wyniki modelu w zakresie QALY i kosztów.

W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 [11] odnalezionego w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Przyjęto przy tym, że najbardziej odpowiednimi wartościami określającymi stany PFS i PPS w modelu będą wartości użyteczności dla odpowiednio drugiej oraz trzeciej linii leczenia. Natomiast pacjenci w populacji docelowej znajdują się na co najmniej drugiej linii leczenia, wobec czego użyteczność reprezentująca PFS na drugiej linii leczenia i PPS po niepowodzeniu drugiej linii leczenia mogą zawyżać ocenę ich jakości życia. Dodatkowo użyteczność trzeciej linii leczenia reprezentująca stan po progresji drugiej linii leczenia, również może być zawyżona. Z uwagi na brak danych nie było możliwości zastosowania innego rozwiązania, np. oszacowania wartości użyteczności dla stanu PFS jako średniej ważonej z wartości dla drugiej i trzeciej linii, a dla stanu PPS jako średniej ważonej dla trzeciej i czwartej. W świetle dostępnych danych, oszacowania uwzględnione w analizie wydają się być optymalnymi.

Wyniki niniejszej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem nad ibrutynibem w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

[Redacted content]

11. Bibliografia

1. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53.
2. ChPL MabThera (rytuksymab). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf.
3. 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. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
4. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (29.1.2018).
5. ██████████. Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53. HTA Consulting 2018.
6. ██████████
7. Charakterystyka produktu leczniczego - Venclyxto. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, i in. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 378(12):1107–1120.
9. Charakterystyka produktu leczniczego - Imbruvica. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf.
10. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, i in. 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. *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*. ASCO Annual Meeting; 2017; Chicago, IL. .
11. Beusterien KM, Davies J, Leach M, i in. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):50.
12. Tolley K, Goad C, Yi Y, i in. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European Journal of Health Economics*. 2013; 14(5):749–759.
13. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2015; 125(1–2):18–26.
14. ██████████. Analiza wpływu na budżet. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53.
15. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. <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-2014-2016,281,5.html> (17.12.2018).
16. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (22.10.2018).
17. ██████████
18. ██████████
19. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, i in. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012; 12(1):.
20. Müller D, Fischer K, Kaiser P, i in. Cost-effectiveness of rituximab in addition to fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2016; 57(5):1130–1139.

21. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, i in. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010; 376(9747):1164–1174.
22. Kim SH, Jo M-W, Kim H-J, i in. Mapping EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D for the assessment of cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012; 10(1):151.
23. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, i in. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leukemia & Lymphoma*. 2015; 56(5):1320–1326.
24. Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, i in. Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukaemia. <https://mapigroup.com/wp-content/uploads/2016/09/PCN79.pdf> (10.10.2018).
25. Hatswell AJ, Thompson GJ, Maroudas PA, i in. Estimating outcomes and cost effectiveness using a single-arm clinical trial: ofatumumab for double-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E*. 2017; 15:8.
26. Hancock S, Wake B, Hyde C, i in. *Fludarabine as first line therapy for chronic lymphocytic leukaemia*. Birmingham 2003.
27. Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, i in. Quality of life measurement in oncology--a matter of the assessment instrument? *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2001; 37(18):2349–2356.
28. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. NICE 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487> (17.10.2018).
29. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. NICE 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/history> (10.10.2018).
30. Dretzke J, Barton P, Kaambwa B, i in. Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technology Assessment*. 2010; 14(Suppl. 2):
31. Ara R, Wailoo A. *NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models*. London 2011.
32. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011; 14(4):539–545.
33. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, i in. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemioimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011; 117(11):3016–3024.
34. Haematological Malignancy Research Network: Clinical Management and Outcome in Chronic Lymphocytic Leukaemia. HMRN <https://www.hmrn.org/Download.aspx?target=document&id=296>.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Dawkowanie preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki [7].....	22
Tabela 2.	Dawkowanie schematu VEN+RTX.....	23
Tabela 3.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych.....	24
Tabela 4.	Koszt preparatu Venclyxto®.....	25
Tabela 5.	Charakterystyka populacji – wartości uwzględnione w analizie.....	29
Tabela 6.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie.....	29
Tabela 7.	Model 3 – wyniki dopasowania.....	33
Tabela 8.	Model 3 – parametry rozkładu Weibulla (VEN+RTX vs BR).....	36
Tabela 9.	Model 3 – parametry rozkładu uogólnionego gamma (VEN+RTX vs BR).....	36
Tabela 10.	Model 3 – parametry rozkładu gamma (VEN+RTX vs BR).....	37
Tabela 11.	Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC VEN+RTX vs IBR.....	40
Tabela 12.	Ibrutyb – parametry rozkładu Weibulla.....	41
Tabela 13.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	42
Tabela 14.	Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Muller 2016 [20] – wartości przeskalowane do roku życia.....	43
Tabela 15.	Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Kosmas 2015 [23].....	43
Tabela 16.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Tolley 2013 [12].....	44
Tabela 17.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Beusterien 2010 [11].....	45
Tabela 18.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z Ferguson 2008 [24].....	45
Tabela 19.	Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Hancock 2002 [26].....	46
Tabela 20.	Zestawienie wszystkich odnalezionych wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS.....	47
Tabela 21.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy podstawowej.....	47
Tabela 22.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.....	47
Tabela 23.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie.....	48
Tabela 24.	Korekta użyteczności ze względu na wiek – normy polskie otrzymane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L (publikacja Golicki 2015 [13] – wartości wykorzystane w analizie podstawowej.....	49
Tabela 25.	Korekta użyteczności ze względu na wiek – normy brytyjskie wykorzystane w modelu oryginalnym.....	49
Tabela 26.	Koszty uwzględnione w analizie.....	50
Tabela 27.	Podział kohorty na poszczególne stany modelu.....	53
Tabela 28.	Opis głównych arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	54
	56
	57
	59
	61
	62
	64
	66
Tabela 36.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	68
	70

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 39.

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.	Rozdz. 3 (str. 29)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 56)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 68)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (str. 93)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.1 (str. 56) Rozdz. 5.2 (str. 56)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.2 (str. 56)
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;	Nie dotyczy
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;	Rozdz. 5.2 (str. 56)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 5–Tabela 26
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 51)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p>
	<p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p>
	<p>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników k, o których mowa w pkt 2.</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Rozdz. 2.6 (str. 23)</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. A.1.2 (str. 95)</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Tabela 36</p>
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Rozdz. 3 (str. 29)</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz. 6 (str. 68)</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdz. 2.5 (str. 23), Rozdz. 5 (str. 56), Rozdz. 6 (str. 68)</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6 (str. 23)</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 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 (str. 93), Rozdz. A.1.2 (str. 95)
§ 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. 11 (str. 86)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. Odnalezione doniesienia naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów. Do kolejnej fazy weryfikacji włączono tylko te publikacje, które spełniały przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w niniejszym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące rozważanej interwencji

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

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wraz z liczbą odnalezionych pozycji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia	309 398
#2	leukem*	307 781
#3	leucaemia	62
#4	leucaem*	102
#5	leukaemia	309 398
#6	leukaem*	38 350
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	319 677
#8	lymphocytic	604 768

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#9	#7 AND #8	63 307
#10	chronic	1 247 806
#11	#9 AND #10	27 444
#12	CLL	13 882
#13	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	14 843
#14	(#11 OR #12 OR #13)	29 312
#15	(Search economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis)	970 142
#16	model	1 868 779
#17	venetoclax	468
#18	(#14 AND (#15 OR #16) AND #17)	21
Data przeszukania: 19,10,2018		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed dla przyjętej w niniejszej analizie interwencji odnaleziono 21 pozycji. Wszystkie zostały odrzucone na etapie analizy tytułów i abstraktów.

Dodatkowo pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, przeszukano bazę Cochrane. Wykorzystaną strategię przeszukania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia or leukem* or leucaemia or leucaem* or leukaemia or leukaem*	11 879
#2	lymphocytic and #1	1 527
#3	#2 and chronic	1 248
#4	#3 or CLL or "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"	1 493
#5	(Search economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or cost benefit or cost-consequences or cost consequences or cost-minimisation or cost minimization or cost minimization or cost-minimization or cost-effectiveness or cost effectiveness or cost-utility or cost utility or cost analysis) or Model	107 691
#6	venetoclax	108
#7	#4 and #5 and #6	13
Data przeszukania: 19.10.2018		

W bazie Cochrane zostało odnalezionych 13 pozycji. Żadna z nich nie została uwzględniona w dalszej analizie.

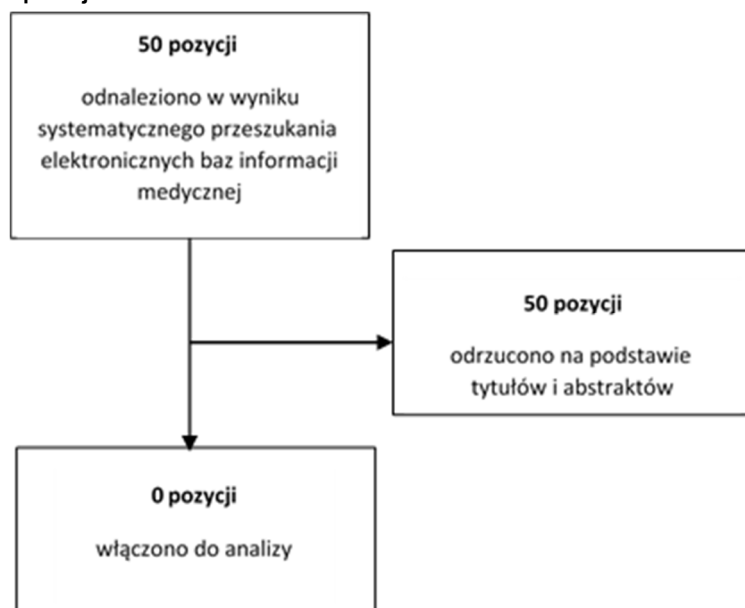
Ponadto przeprowadzono przeszukiwanie na stronach NICE, AOTMiT oraz ISPOR (Tabela 43), gdzie odnaleziono 16 pozycji, Wszystkie odnalezione doniesienia naukowe zostały wyłączone z dalszej analizy.

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	venetoclax	8	0	8
Data przeszukania: 19.10.2018				

Łącznie odnaleziono 50 publikacji, z czego wszystkie zostały odrzucone na podstawie tytułów i abstraktów. Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej lub odpornej PBL



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfatyczną dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline). Uwzględniono również analizy ekonomiczne, w którym możliwe było ustalenie pierwotnego źródła odnotowanych wartości użyteczności. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 44, Tabela 45),

Tabela 44.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z przewlekłą/oporną PBL

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfatyczną; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>, • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych, • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu,

Tabela 45.

Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*	318 595
#2	lymphocytic	603 191
#3	chronic	1 241 061
#4	#1 AND #2 AND #3	27 331
#5	CLL	13 806
#6	#4 OR #5	29 184
#7	utility OR utilities OR quality of life OR QoL OR HRQOL OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ5D OR SF-36 OR SF-6D OR EORTC OR "EORTC QLQ-C30" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble"	515 954
#8	#6 AND #7	501
Data przeszukania: 13.09.2018 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 501 publikacji, które spełniały przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 450 publikacji. Spośród 51 pełnych tekstów włączonych do dalszej analizy oraz 2 publikacji odnalezionej na podstawie referencji, do dalszej analizy zakwalifikowano 6 publikacji. Poniżej zaprezentowano schemat publikacji włączonych do analizy (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z nawrotową lub oporną PBL



Charakterystykę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Muller 2016 [20]	-	Mapowanie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do EQ-5D z użyciem brytyjskiej taryfy. Celem oszacowania wartości użyteczności autorzy publikacji zastosowali algorytm Kim 2012 [22] do wyników badania Hallek 2010 [21]. Wartości oryginalnie przedstawiono w postaci lat życia, skorygowanych o jakość na cyklu (28 dni).	Stan wolny od progresji	0,0670 (0,0661; 0,0679)	-
			Progresja	0,0650 (0,0642; 0,0659)	-
	-	Jakość życia przeskalowana do roku życia skorygowanego o jakość (obliczenia własne).	Stan wolny od progresji	0,874 (0,862; 0,886)	-
			Progresja	0,848 (0,837; 0,860)	-

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Kosmas 2015 [23]	100 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (39% mężczyzn, średni wiek 36,4 lata)	<i>Time Trade Off</i>	Stan wolny od progresji – brak terapii	0,82 (0,78; 0,85)	0,17
			Stan wolny od progresji – po drugiej linii leczenia, brak terapii	0,71 (0,66; 0,75)	0,23
			Stan wolny od progresji – pierwsza terapia (doustnie)	0,71 (0,67; 0,75)	0,20
			Stan wolny od progresji – pierwsza terapia (dożylnie)	0,67 (0,63; 0,71)	0,22
			Progresja po zakończeniu pierwszej linii leczenia (brak terapii)	0,66 (0,62; 0,71)	0,22
			Progresja po dwóch liniach leczenia	0,59 (0,55; 0,64)	0,23
			Stan wolny od progresji podczas drugiej linii leczenia	0,55 (0,50; 0,60)	0,25
			Stan wolny od progresji podczas pierwszej terapii i zwiększona liczba hospitalizacji (o co najmniej 1 na cykl)	0,55 (0,50; 0,61)	0,26
			Nasilenie objawów choroby po co najmniej trzech liniach leczenia	0,42 (0,37; 0,47)	0,25

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Tolley 2013 [12]	110 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (50% mężczyzn, 41% w wieku 31–50)	<i>Time Trade Off</i>	Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie	0,671 (0,627; 0,715)	0,236
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + trombocytopenia	0,563 (0,516; 0,610)	0,108
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + neutropenia bez infekcji	0,508 (0,464; 0,551)	0,163
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,476 (0,432; 0,519)	0,195
			Stan wolny od progresji bez odpowiedzi na leczenie	0,394 (0,353; 0,435)	0,219
			Stan wolny od progresji bez odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,333 (0,294; 0,372)	0,061
			Progresja choroby	0,214 (0,180; 0,247)	0,180

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Beusterien 2010 [11]	n=89 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (Anglicy n=59, Szkoci n=30)	<i>Standard Gamble</i>	Całkowita odpowiedź	0,91	0,11
			Częściowa odpowiedź	0,84	0,14
			Brak zmiany	0,78	0,14
			Druga linia leczenia	0,71	0,17
			Brak zmiany + anemia (zdarzenie 3, - 4, stopnia)	0,69	0,18
			Stan po progresji	0,68	0,2
			Brak zmiany + gorączka (zdarzenie 3, - 4, stopnia)	0,67	0,17
			Trzecia linia leczenia	0,65	0,22
			Brak zmiany + zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (zdarzenie 3, - 4, stopnia)	0,58	0,19
			Ferguson 2008 [24]	Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową B - komórkową	<i>Time Trade Off</i>
I linia leczenia (chlorambucil)	0,623	0,217			
Stan bez progresji – po I linii leczenia	0,777	0,184			
Stan po progresji choroby – po I linii leczenia	0,54	0,203			
Stan bez progresji choroby – po II linii leczenia	0,65	0,209			
Stan po progresji choroby – po II linii leczenia	0,47	0,218			
Stan bez progresji choroby – po zakończeniu leczenia	0,428	0,216			
Stan po progresji choroby – po zakończeniu leczenia	0,279	0,208			

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Hancock 2002 [26]	-	Mapowanie kwestionariusza, Wartości użyteczności zostały oszacowane przez autorów analizy w oparciu o wyniki badania Holzner 2001 [27]. Cel badania stanowiło porównanie kwestionariuszy jakości życia EORTC QLQ-C30 oraz FACT-G. Jakość życia została przeliczona na wartość użyteczność. Nie podano informacji na temat algorytmu mapującego.	Brak progresji	0,8	-
			Progresja	0,6	-

A.2. Parametry modelu

Zestawienie parametrów modelu można odnaleźć w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym na zakładce PH.

A.3. Śmiertelność naturalna

Tabela 47.
Wartości z tablic trwania życia na lata 1999–2017 [16]

Wiek	Mężczyźni						Kobiety					
	x	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	lx	qx	dx	Lx	Tx
0	100000	0,00446	446	99611	7396267	73,96	100000	0,00361	361	99685	8181635	81,82
1	99554	0,00028	28	99540	7296656	73,29	99639	0,00023	23	99627	8081950	81,11
2	99526	0,00019	19	99516	7197117	72,31	99616	0,00015	15	99608	7982322	80,13
3	99506	0,00013	13	99500	7097601	71,33	99601	0,00010	10	99596	7882714	79,14
4	99493	0,00010	10	99488	6998101	70,34	99591	0,00008	8	99587	7783118	78,15
5	99482	0,00009	9	99478	6898614	69,35	99583	0,00008	8	99579	7683531	77,16
6	99473	0,00009	9	99469	6799136	68,35	99575	0,00008	8	99571	7583952	76,16
7	99464	0,00009	9	99460	6699667	67,36	99567	0,00008	7	99563	7484381	75,17
8	99455	0,00009	9	99450	6600207	66,36	99559	0,00007	7	99556	7384818	74,17
9	99446	0,00009	9	99441	6500757	65,37	99553	0,00007	7	99549	7285262	73,18
10	99436	0,00010	10	99432	6401316	64,38	99546	0,00007	7	99542	7185713	72,18
11	99427	0,00010	10	99422	6301884	63,38	99539	0,00008	8	99535	7086170	71,19
12	99417	0,00011	11	99411	6202462	62,39	99531	0,00010	10	99526	6986636	70,20
13	99405	0,00013	13	99399	6103051	61,40	99521	0,00012	12	99515	6887110	69,20
14	99392	0,00017	16	99384	6003653	60,40	99509	0,00014	14	99502	6787595	68,21
15	99376	0,00022	22	99365	5904268	59,41	99495	0,00016	16	99487	6688093	67,22
16	99354	0,00032	32	99338	5804904	58,43	99479	0,00019	19	99469	6588606	66,23
17	99322	0,00045	45	99299	5705566	57,45	99460	0,00022	22	99449	6489137	65,24
18	99277	0,00059	58	99248	5606267	56,47	99438	0,00024	24	99426	6389688	64,26
19	99219	0,00071	71	99183	5507019	55,50	99414	0,00026	25	99401	6290262	63,27
20	99148	0,00080	79	99108	5407835	54,54	99389	0,00026	25	99376	6190861	62,29
21	99069	0,00085	84	99027	5308727	53,59	99363	0,00025	25	99351	6091485	61,31
22	98985	0,00088	87	98941	5209700	52,63	99339	0,00024	24	99327	5992134	60,32
23	98898	0,00090	89	98853	5110759	51,68	99315	0,00023	23	99304	5892808	59,33
24	98809	0,00093	92	98763	5011906	50,72	99292	0,00023	23	99281	5793504	58,35
25	98716	0,00097	96	98668	4913143	49,77	99269	0,00023	23	99258	5694223	57,36
26	98621	0,00101	100	98571	4814475	48,82	99246	0,00025	24	99234	5594965	56,37

Wiek		Mężczyźni						Kobiety					
x	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	
27	98521	0,00105	103	98469	4715904	47,87	99222	0,00026	26	99209	5495731	55,39	
28	98417	0,00109	107	98364	4617435	46,92	99196	0,00028	28	99182	5396523	54,40	
29	98310	0,00114	113	98254	4519071	45,97	99168	0,00031	31	99152	5297341	53,42	
30	98197	0,00121	119	98138	4420817	45,02	99137	0,00033	33	99121	5198189	52,43	
31	98079	0,00128	126	98016	4322679	44,07	99104	0,00035	35	99087	5099068	51,45	
32	97953	0,00136	133	97887	4224663	43,13	99069	0,00038	38	99050	4999981	50,47	
33	97820	0,00145	142	97749	4126777	42,19	99031	0,00041	41	99011	4900930	49,49	
34	97679	0,00154	151	97603	4029027	41,25	98990	0,00045	45	98968	4801919	48,51	
35	97528	0,00165	161	97447	3931424	40,31	98946	0,00050	49	98921	4702951	47,53	
36	97367	0,00177	172	97281	3833977	39,38	98897	0,00055	54	98870	4604030	46,55	
37	97195	0,00191	185	97102	3736696	38,45	98843	0,00060	60	98813	4505160	45,58	
38	97009	0,00207	200	96909	3639594	37,52	98783	0,00067	66	98750	4406348	44,61	
39	96809	0,00225	218	96700	3542684	36,59	98717	0,00075	74	98680	4307598	43,64	
40	96591	0,00246	238	96473	3445984	35,68	98643	0,00084	83	98601	4208918	42,67	
41	96354	0,00270	261	96223	3349512	34,76	98560	0,00094	92	98514	4110317	41,70	
42	96093	0,00298	286	95950	3253288	33,86	98467	0,00105	103	98416	4011803	40,74	
43	95807	0,00329	315	95649	3157338	32,96	98364	0,00118	116	98306	3913388	39,78	
44	95491	0,00364	347	95318	3061689	32,06	98248	0,00131	129	98184	3815082	38,83	
45	95144	0,00402	382	94953	2966372	31,18	98119	0,00146	144	98047	3716898	37,88	
46	94761	0,00444	421	94551	2871419	30,30	97976	0,00163	160	97896	3618850	36,94	
47	94341	0,00490	462	94109	2776868	29,43	97816	0,00181	177	97728	3520955	36,00	
48	93878	0,00541	508	93624	2682758	28,58	97639	0,00200	196	97542	3423227	35,06	
49	93371	0,00596	557	93092	2589134	27,73	97444	0,00222	216	97336	3325685	34,13	
50	92814	0,00657	610	92509	2496041	26,89	97227	0,00246	239	97108	3228350	33,20	
51	92205	0,00724	667	91871	2403532	26,07	96989	0,00272	264	96857	3131242	32,28	
52	91537	0,00797	730	91173	2311661	25,25	96725	0,00301	291	96579	3034385	31,37	
53	90808	0,00877	796	90410	2220489	24,45	96433	0,00334	322	96272	2937806	30,46	
54	90011	0,00964	868	89577	2130079	23,66	96111	0,00370	355	95934	2841534	29,57	
55	89143	0,01059	944	88671	2040502	22,89	95756	0,00409	392	95560	2745601	28,67	
56	88199	0,01161	1024	87688	1951830	22,13	95364	0,00452	431	95149	2650040	27,79	
57	87176	0,01270	1107	86622	1864143	21,38	94933	0,00499	474	94697	2554891	26,91	
58	86069	0,01386	1193	85472	1777521	20,65	94460	0,00550	519	94200	2460195	26,04	
59	84876	0,01509	1281	84235	1692049	19,94	93941	0,00605	568	93656	2365994	25,19	
60	83594	0,01640	1371	82909	1607813	19,23	93372	0,00665	621	93062	2272338	24,34	
61	82224	0,01778	1462	81493	1524904	18,55	92751	0,00730	677	92412	2179277	23,50	
62	80762	0,01922	1552	79986	1443412	17,87	92074	0,00801	737	91705	2086864	22,67	

Wiek	Mężczyźni						Kobiety					
	x	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	lx	qx	dx	Lx	Tx
63	79210	0,02073	1642	78389	1363426	17,21	91336	0,00877	801	90936	1995159	21,84
64	77568	0,02231	1730	76703	1285037	16,57	90535	0,00960	869	90101	1904223	21,03
65	75837	0,02394	1816	74929	1208334	15,93	89667	0,01048	940	89197	1814122	20,23
66	74022	0,02565	1898	73072	1133405	15,31	88727	0,01143	1014	88220	1724926	19,44
67	72123	0,02741	1977	71135	1060333	14,70	87713	0,01243	1090	87168	1636706	18,66
68	70146	0,02926	2052	69120	989198	14,10	86623	0,01350	1169	86038	1549538	17,89
69	68094	0,03121	2125	67031	920078	13,51	85453	0,01463	1250	84828	1463500	17,13
70	65969	0,03329	2196	64871	853047	12,93	84203	0,01585	1335	83536	1378672	16,37
71	63773	0,03555	2267	62639	788176	12,36	82869	0,01718	1424	82157	1295136	15,63
72	61506	0,03806	2341	60335	725537	11,80	81445	0,01866	1520	80685	1212979	14,89
73	59165	0,04086	2418	57956	665201	11,24	79925	0,02035	1627	79112	1132294	14,17
74	56747	0,04404	2499	55498	607245	10,70	78299	0,02232	1748	77425	1053182	13,45
75	54248	0,04765	2585	52956	551748	10,17	76551	0,02464	1887	75608	975757	12,75
76	51663	0,05174	2673	50326	498792	9,65	74665	0,02741	2046	73641	900149	12,06
77	48990	0,05635	2760	47610	448466	9,15	72618	0,03068	2228	71504	826508	11,38
78	46229	0,06148	2842	44808	400856	8,67	70390	0,03454	2431	69175	755004	10,73
79	43387	0,06715	2913	41930	356048	8,21	67959	0,03903	2653	66633	685829	10,09
80	40474	0,07332	2968	38990	314117	7,76	65306	0,04420	2886	63863	619196	9,48
81	37506	0,07999	3000	36006	275127	7,34	62420	0,05005	3124	60858	555333	8,90
82	34506	0,08713	3007	33003	239121	6,93	59296	0,05659	3355	57619	494475	8,34
83	31499	0,09474	2984	30007	206119	6,54	55941	0,06381	3570	54156	436856	7,81
84	28515	0,10280	2931	27049	176111	6,18	52371	0,07171	3756	50493	382700	7,31
85	25584	0,11135	2849	24159	149062	5,83	48615	0,08029	3903	46664	332207	6,83
86	22735	0,12041	2738	21366	124903	5,49	44712	0,08955	4004	42710	285544	6,39
87	19998	0,13001	2600	18698	103536	5,18	40708	0,09949	4050	38683	242833	5,97
88	17398	0,14024	2440	16178	84839	4,88	36658	0,11018	4039	34639	204150	5,57
89	14958	0,15116	2261	13827	68661	4,59	32619	0,12164	3968	30635	169512	5,20
90	12697	0,16272	2066	11664	54834	4,32	28651	0,13389	3836	26733	138876	4,85
91	10631	0,17525	1863	9699	43170	4,06	24815	0,14710	3650	22990	112143	4,52
92	8768	0,18851	1653	7941	33471	3,82	21165	0,16120	3412	19459	89153	4,21
93	7115	0,20250	1441	6395	25530	3,59	17753	0,17620	3128	16189	69694	3,93
94	5674	0,21722	1233	5058	19135	3,37	14625	0,19212	2810	13220	53505	3,66
95	4442	0,23268	1033	3925	14077	3,17	11815	0,20894	2469	10581	40285	3,41
96	3408	0,24886	848	2984	10152	2,98	9347	0,22666	2118	8287	29704	3,18
97	2560	0,26575	680	2220	7168	2,80	7228	0,24526	1773	6342	21417	2,96
98	1880	0,28334	533	1613	4948	2,63	5455	0,26473	1444	4733	15075	2,76

Wiek		Mężczyźni					Kobiety					
x	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex
99	1347	0,30162	406	1144	3335	2,48	4011	0,28504	1143	3439	10342	2,58
100	941	0,32054	302	790	2191	2,33	2868	0,30613	878	2429	6902	2,41