

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU Z OBINUTUZUMABEM W I LINII LECZENIA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ



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: 31 marca 2020 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] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] metodyka analizy, 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:

[REDACTED]

3.3.7.	Krzywe OS i PFS dla populacji WHO = 1	33
3.4.	Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	36
3.5.	Użyteczności stanów zdrowia	37
3.5.1.	Wprowadzenie	37
3.5.2.	Wartość użyteczności dla stanów zdrowia	38
3.5.3.	Obniżenie użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych	42
3.5.4.	Dostosowanie użyteczności do wieku	43
3.6.	Koszty	44
3.6.1.	Koszt jednostkowy i dawkowanie leków	44
3.6.2.	Koszt podania leków	50
3.6.3.	Koszt diagnostyki i monitorowania	51
3.6.4.	Koszt kolejnej linii leczenia	52
3.6.5.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	57
3.6.6.	Koszt opieki terminalnej	58
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	60
4.1.	Założenia	60
4.2.	Zasada działania	61
4.3.	Opcje modelu	62
5.	WYNIKI – ANALIZA PODSTAWOWA	64
5.1.	Wyniki oceny klinicznej	64
5.2.	Wyniki oceny ekonomicznej	65
6.	WYNIKI – ANALIZA PROBABILISTYCZNA	67
7.	WYNIKI - ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	70
7.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	70
7.2.	Wyniki	71
8.	WALIDACJA	73
8.1.	Walidacja wewnętrzna	73
8.2.	Walidacja konwergencji	73
8.3.	Walidacja zewnętrzna	73
9.	PODSUMOWANIE	74
9.1.	Wyniki oceny klinicznej	74
9.2.	Wyniki oceny ekonomicznej [REDACTED]	74
	[REDACTED] [REDACTED]	75
10.	WNIOSKI	76

11. OGRANICZENIA	77
12. DYSKUSJA	79
13. BIBLIOGRAFIA	81
14. SPIS TABEL I WYKRESÓW	85
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	87
ANEKS A	90
■ [REDAKCE]	90
■ [REDAKCE]	90
■ [REDAKCE]	93
■ [REDAKCE]	95
■ [REDAKCE]	97
A.3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	101

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z bendamustyny i rytuksymabu
CCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z kladrybiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
Clb-R	Schemat chemioimmunoterapii złożony z chlorambucylu i rytuksymabu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLB	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
CLB+OBI	Terapia obinutuzumab+chlorambucyl
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>)
OBI	Obinutuzumab
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PARTSA	Model matematyczny oparty o podział czasu (<i>Partitioned survival approach</i>)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia / CLL</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-Progression Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCD	Schemat chemioimmunoterapii złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu i deksametazonu
R-CVP	Schemat chemioimmunoterapii złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizonu
R-CHOP	Schemat chemioimmunoterapii złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu
R-HDMP	Schemat leczenia złożony z rytuksymabu i metyloprednizolonu w wysokich dawkach
■	■
RTX	Rytuksymab
VEN	Wenetoklaks
VenR	Terapia wenetoklaks+rytuksymab
VEN+OBI	Terapia wenetoklaks+obinutuzumab
WHO	Skala sprawności chorego wg WHO

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto® (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem (skojarzenie VEN+OBI) względem aktualnie stosowanej opcji terapeutycznej - chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem (skojarzenie CLB+OBI) u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oraz obecnością chorób współtowarzyszących, w stanie sprawności WHO=1, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Obecność chorób współtowarzyszących została zdefiniowana jako:

- klirens kreatyniny: >30ml/min oraz < 70 ml/min lub
- liczba punktów wg skali CIRS > 6.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy w postaci kosztów oraz efektów zdrowotnych dla porównywanych schematów zostały oszacowane z zastosowaniem dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu globalnego, dostosowanego do warunków polskich. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby u kohorty pacjentów w dożywotnim 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.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz, zgodnie ze strukturą modelu globalnego, obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badań z odnalezionego przeglądu systematycznego. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia oraz monitorowania przy braku aktywnego leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów, przy czym wyniki z obu perspektyw są tożsame. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY oraz lat życia – LY) osobno dla interwencji i komparatora. Wnioskowano oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

■ Wyniki

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto® (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem (skojarzenie VEN+OBI) względem aktualnie stosowanej opcji terapeutycznej - chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem (skojarzenie CLB+OBI) u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oraz obecnością chorób współtowarzyszących, w stanie sprawności WHO=1, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Obecność chorób współtowarzyszących została zdefiniowana jako:

- klirens kreatyniny: >30ml/min oraz < 70 ml/min lub
- liczba punktów wg skali CIRS > 6.

W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modelu *Cost-effectiveness analysis of Ven + G for the treatment of 1st line untreated CLL* [1] (nazywanego dalej modelem globalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. W dalszej części dokumentu populacja wcześniej nieleczonych dorosłych z CLL z obecnością chorób współtowarzyszących będzie określana jako populacja UNFIT.

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

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbieżne z aktualnie obowiązującymi kryteriami włączenia do programu lekowego B.79 i obejmują dorosłych z wcześniej nieleczoną PBL i obecnością chorób towarzyszących:

- w stanie sprawności wg WHO 1;
- obecność chorób współtowarzyszących zdefiniowano jako:
 - CrCL (klirens kreatyniny) >30 ml/min i <70 ml/min lub
 - liczba punktów CIRS > 6.

Interwencja

- Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem zgodnie z projektem programu lekowego i z zapisami ChPL (VEN+OBI).

Komparatory

- Chlorambucyl+obinutuzumab w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi (CLB+OBI).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY),
- koszty terapii (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa względem ICUR wyrażona jako cena zbytu netto za opakowanie (zł).

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 nieziarniczych (*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.

PBL to choroba nieuleczalna, a dostępne dzisiaj formy leczenia mają na celu wyłącznie wydłużenie oraz poprawę jakości życia pacjenta (wyjątek stanowi allo-HSCT). Naturalny przebieg choroby i obraz kliniczny pacjentów z PBL jest wysoce różnorodny. U części pacjentów choroba ma przebieg łagodny i nie wymaga leczenia, a czas przeżycia pacjenta to 10–20 lat (ok. 30% przypadków). U innych pacjentów początkowo łagodny przebieg, zakończony jest okresem ciężkich powikłań oraz zgonem w ciągu 5–10 lat. Z kolei u pozostałych pacjentów choroba przybiera postać agresywną i w ciągu 2–3 lat od momentu rozpoznania kończy się zgonem.

Najczęstszymi powikłaniami PBL są infekcje, które u blisko połowy chorych stanowią bezpośrednią przyczynę zgonu. Ryzyko wystąpienia infekcji jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, intensywnie przeleczonych czy z dodatkowymi chorobami współtowarzyszącymi. Jednocześnie większość dostępnych i stosowanych w leczeniu PBL chemioimmunoterapii zwiększa podatność na infekcje. Najczęściej występującymi są bakteryjne infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, obserwuje się także zwiększoną podatność na ponowne uaktywnienie zakażeń wirusowych (np. w postaci półpaśca).

Dodatkowo, u ok. 10–20% pacjentów z PBL w ciągu całego przebiegu choroby może dojść do rozwoju cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, w tym głównie autoimmunologicznej anemii hemolitycznej oraz rzadziej występujących: immunologicznej trombocytopenii, wybiórczej aplazji czerwonych i autoimmunologicznej neutropenii. Istotnym powikłaniem PBL są transformacje

do innego typu nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), które odnotowuje się u 5–15% chorych. Najczęstszym typem transformacji Richtera jest chłoniak z rozlanych dużych komórek B oraz chłoniak Hodgkina. Ponadto, z uwagi na zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego w PBL obserwuje się 2–7 razy większe ryzyko rozwoju nowotworu wtórnego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.3. Interwencja oceniana i komparatory

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Dotychczasowo wenetoklaks w monoterapii wskazany był do stosowania w leczeniu PBL:

- u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub
- u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Dodatkowo wenetoklaks wskazany jest do stosowania u dorosłych z PLB w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. [3]

Refundacja wenetoklaksu w Polsce obejmuje:

- stosowanie w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych bez delekcji 17p i mutacji TP53 (del17p/mTP53), opornych na dotychczasowe leczenie (oporność PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii lub wczesny nawrót PBL po pierwszej linii immunochemioterapii) ze stanem sprawności ECOG 0-1,
- stosowanie w monoterapii u dorosłych z oporną/nawrotową PLB z del17p lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1,
- stosowanie w monoterapii u dorosłych z PBL z del17p lub mTP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem. [4, 5]

Aktualnie rozważane wskazanie dotyczy stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinituzumabem u dorosłych z wcześniej nieleczoną PBL z obecnością chorób współtowarzyszących:

- w stanie sprawności wg WHO 1;
- obecność chorób współtowarzyszących zdefiniowano jako:
 - CrCL (klirens kreatyniny) >30 ml/min i <70 ml/min lub
 - liczba punktów CIRS > 6.

Kryteria te są zbieżne z aktualnymi kryteriami włączenia do programu B.79 dotyczącego refundacji obinutuzumabu (Gazyvaro) w skojarzeniu z chlorambucylem. Ta opcja terapeutyczna została wybrana jako jedyny komparator dla VEN+OBI w przeprowadzonym raporcie HTA [2].

Efektywność VEN+OBI została przebadana w badaniu klinicznym CLL-14 – randomizowanym badaniu klinicznym trzeciej fazy, gdzie grupę kontrolną stanowili pacjenci stosujący CLB+OBI. Wenetoklaks i obinutuzumab podawane są w stałym czasie trwania terapii wynoszącym 12 cykli dla wenetoklaksu i 6 cykli dla obinutuzumabu. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby.

1.4. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną poprzedzono przeprowadzeniem analizy problemu decyzyjnego [2] i analizy klinicznej [6]. W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu do komparatora w populacji docelowej analizy. Ze względu na wykazane różnice w efektywnościach ocenianych interwencji analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, jako ogólnie przyjętej i zalecanej formie analizy w wytycznych oceny technologii medycznych [7].

Badanie CLL-14 przeprowadzone zostało w populacji pacjentów CLL 1L UNFIT, uwzględniając dane dla wszystkich pacjentów ze stanem zdrowia WHO = [0-2], zaś populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje jedynie pacjentów z wynikiem WHO=1. Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej o niezależności skuteczności interwencji uwzględnionej w analizie od wyniku WHO, analizę podstawową przeprowadzono w oparciu o dane całkowite populacji badania CLL-14, jak w modelu globalnym. Wyniki analizy podstawowej zostały wsparte wynikami dla populacji zawężonej do pacjentów z wynikiem WHO=1. Należy podkreślić, że podejście to pozwala na zachowanie większej wiarygodności uzyskanych wyników:

- poprzez zastosowanie danych z populacji ogólnej zachowane są korzystne aspekty związane z randomizacją pacjentów, tj. uzyskiwane różnice w krzywych pomiędzy interwencją a komparatorem wynikają jedynie z ich efektywności,
- przeprowadzone w modelu globalnym ekstrapolacje krzywych bazowały na danych surowych pacjentów z badania CLL-14; wyniki ekstrapolacji zostały poddane szerokiej walidacji przy zastosowaniu danych z innych badań o dłuższym terminie obserwacji oraz poddane ocenie ekspertów przez autorów modelu globalnego.

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 [8], 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.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modelu *Cost-effectiveness analysis of Ven + G for the treatment of 1st line untreated CLL* [1] (nazywanego dalej modelem globalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. Dostosowanie modelu polegało na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim odnośnie kosztów (w tym zmiany sposobu naliczania wybranych kosztów), efektywności i śmiertelności naturalnej oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia. Ponadto model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8].

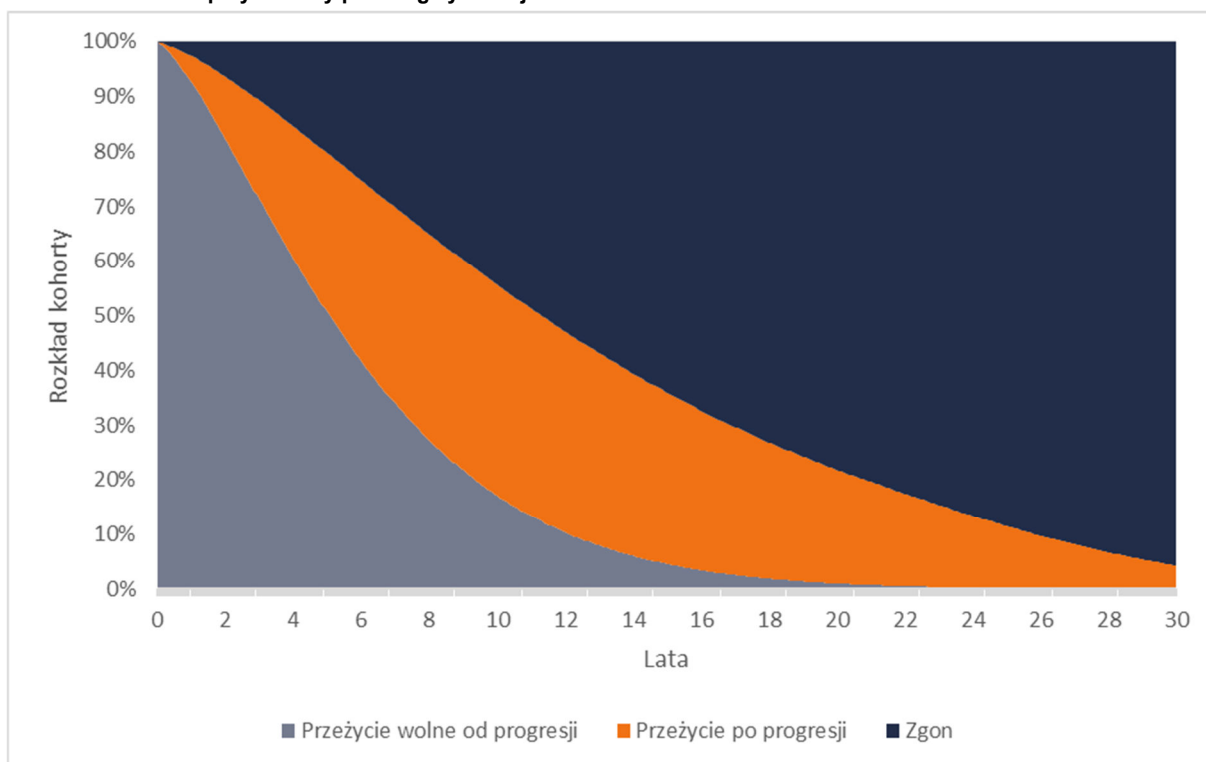
Model wykorzystany w analizie symuluje przebieg rozwoju choroby kohorty pacjentów w horyzoncie dożywotnym. Rozkład pacjentów na stany modelu został określony z zastosowaniem metodyki PARTSA (ang. *partitioned survival approach*). W podejściu tym podział na stany zdrowia wyznaczono poprzez bezpośrednią implementację krzywych przeżycia, bez określania prawdopodobieństw przejścia. Na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) 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,
- przeżycie po progresji (PPS, *post-progression survival*) – stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby,
- zgon (*dead*).

Dodatkowo w modelu uwzględniono również dane dotyczące czasu do rozpoczęcia leczenia następnej linii (TTNT, ang. *time to next treatment*) oraz czas trwania leczenia pierwszej linii (ToT, ang. *time on treatment*).

Schemat struktury modelu przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1.
Struktura modelu – przykładowy przebieg symulacji w czasie



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbieżne z aktualnie obowiązującymi kryteriami włączenia do programu lekowego B.79 i obejmują dorosłych z wcześniej nieleczoną PBL z obecnością chorób współtowarzyszących:

- w stanie sprawności wg WHO 1;
- obecność chorób współtowarzyszących zdefiniowano jako:
 - CrCL (klirens kreatyniny) >30 ml/min i <70 ml/min lub
 - liczba punktów CIRS > 6.

2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) 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.

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

2.6. 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 obinutuzumabem określono w oparciu o przyjęte w analizie klinicznej dane surowe pacjentów z badania CLL-14. Nie ingerowano w dane dotyczące efektywności uwzględnione w modelu globalnym (za wyjątkiem dodania scenariusza analizy, w którym zastosowano krzywe przeżycia uzyskane w populacji pacjentów z wynikiem WHO=1). Efektywność schematu chlorambucyl+obinutuzumab określono również na podstawie danych surowych pacjentów z badania CLL-14.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz informacji medycznych.

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność wenetoklaksu	Badanie CLL-14 (dane z modelu globalnego) [1]
Efektywność komparatorów	Badanie CLL-14 (dane z modelu globalnego) [1]
Bezpieczeństwo	Badanie CLL-14 (dane z modelu globalnego) [1]
Użyteczności przed progresją	Badanie Kosmas 2015 [9]
Użyteczności po progresji	Badanie Kosmas 2015 [9], TA343 (dane z modelu globalnego) [1]
Obniżenie użyteczności ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych	Model globalny [1], odnaleziona analiza ekonomiczna [10], założenia
Dostosowanie użyteczności ze względu na wiek	Algorytm z publikacji Ara 2011 [11]

2.7. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty monitorowania przy braku aktywnego leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Cenę leku Venclyxto® (wenetoklaks) otrzymano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków określono na podstawie danych NFZ lub na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków.

Koszty związane z podaniem leków oraz z diagnostyką i monitorowaniem (zarówno terapii, jak i dla braku aktywnego leczenia) określono na podstawie danych z katalogów NFZ oraz na podstawie odpowiednich założeń. Należy zaznaczyć, że w ramach kategorii kosztowej diagnostyka i monitorowanie terapii zawierają się ewentualne koszty związane z kwalifikacją do leczenia w ramach programów lekowych.

Koszty kolejnych linii leczenia określono na podstawie opinii ekspertów, w ramach której uzyskano dane dotyczące schematów leczenia w kolejnych liniach. Na podstawie danych literaturowych określono schematy dawkowania i czas leczenia oraz po uwzględnieniu kosztów jednostkowych (leków, podania, diagnostyki i monitorowania) oszacowano koszty całkowite.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych ze statystyk NFZ dotyczących kosztów hospitalizacji rozliczanych w ramach systemu JGP, danych z katalogu NFZ lub na podstawie przyjętych założeń.

Koszt opieki terminalnej określono na podstawie katalogu NFZ oraz danych NFZ o kontraktach na realizację świadczeń.

Szczegółowy opis danych kosztowych znajduje się w rozdziale 3.6.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.9. 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 [8].

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).

2.10. 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 globalnego.

2.11. 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 147 024 zł (3 x 49 008 zł) [12].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 290 000 zł.

2.12. 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 oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Wartość średnią w rozkładach prawdopodobieństwa przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej. 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. Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (masa ciała, wiek startowy) oraz przyjęto rozkład normalny, jako odzwierciedlających wartości skupione wokół średniej,

- dla kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i kosztów opieki terminalnej 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 czasu trwania zdarzeń niepożądanych oraz średniego czasu trwania leczenia kolejnej linii przyjęto rozkład gamma gwarantujący uzyskanie wartości nieujemnych;
- dla odsetków (np. odsetek kobiet w populacji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia oraz obniżenia użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 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 i TTNT zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

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,
- sposobu modelowania krzywych przeżycia (PFS, OS),
- sposobu modelowania krzywych TTNT,
- czasu trwania leczenia chlorambucylem w schemacie CLB+OBI,
- użyteczności stanów zdrowia.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie i rozkład pacjentów ze względu na płeć zaczerpnięto z modelu globalnego. W modelu tym uwzględniono wyłącznie dane pacjentów leczonych w ramach badania CLL-14, ponieważ na podstawie tych danych wyznaczono efektywność interwencji. Dodatkowo, wartości w populacji WHO = 1 są zbieżne z wartościami dla populacji ogólnej – w grupie WHO =1 mediana wieku pacjentów wynosi [REDACTED] w ramieniu CLB+OBI i 71 w ramieniu VEN+OBI, zaś odsetek kobiet w badaniu to [REDACTED]. Wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Charakterystyka populacji

Parametr	Wartości zastosowane w analizie		Wartości w populacji UNFIT CLL WHO=1
	Wartość	SE	
Średnia wieku pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek kobiet	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średnia powierzchnia/masa ciała

Średnia powierzchnia ciała pacjentów z populacji docelowej w ramach analizy podstawowej została zaczerpnięta z modelu globalnego na podstawie danych pacjentów z badania CLL-14 przeliczonych przez autorów modelu przy zastosowaniu wzoru Du Bois. Dodatkowo w analizie wyznaczono wartość oszacowaną na podstawie danych GUS dotyczących populacji ogólnej Polski [13] (do obliczeń uwzględniono dane dla osób z grupy wiekowej 70-79 lat oraz odsetek kobiet z badania CLL-14). Ze względu na uzyskane wartości (zbliżone do danych z badania CLL-14) odstąpiono od analizy wrażliwości z tym zakresie.

Wartości wykorzystane w obliczeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Powierzchnia ciała	Masa ciała	Wysokość	Źródło
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Model globalny [1]
Dane poglądowe	1,89	77,9 kg	169,4 cm	GUS [13]

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 1990–2018 [14]. Odnalezione dane liczbowe zamieszczono w pliku obliczeniowym analizy (arkusz *Life Tables*).

3.3. Efektywność interwencji

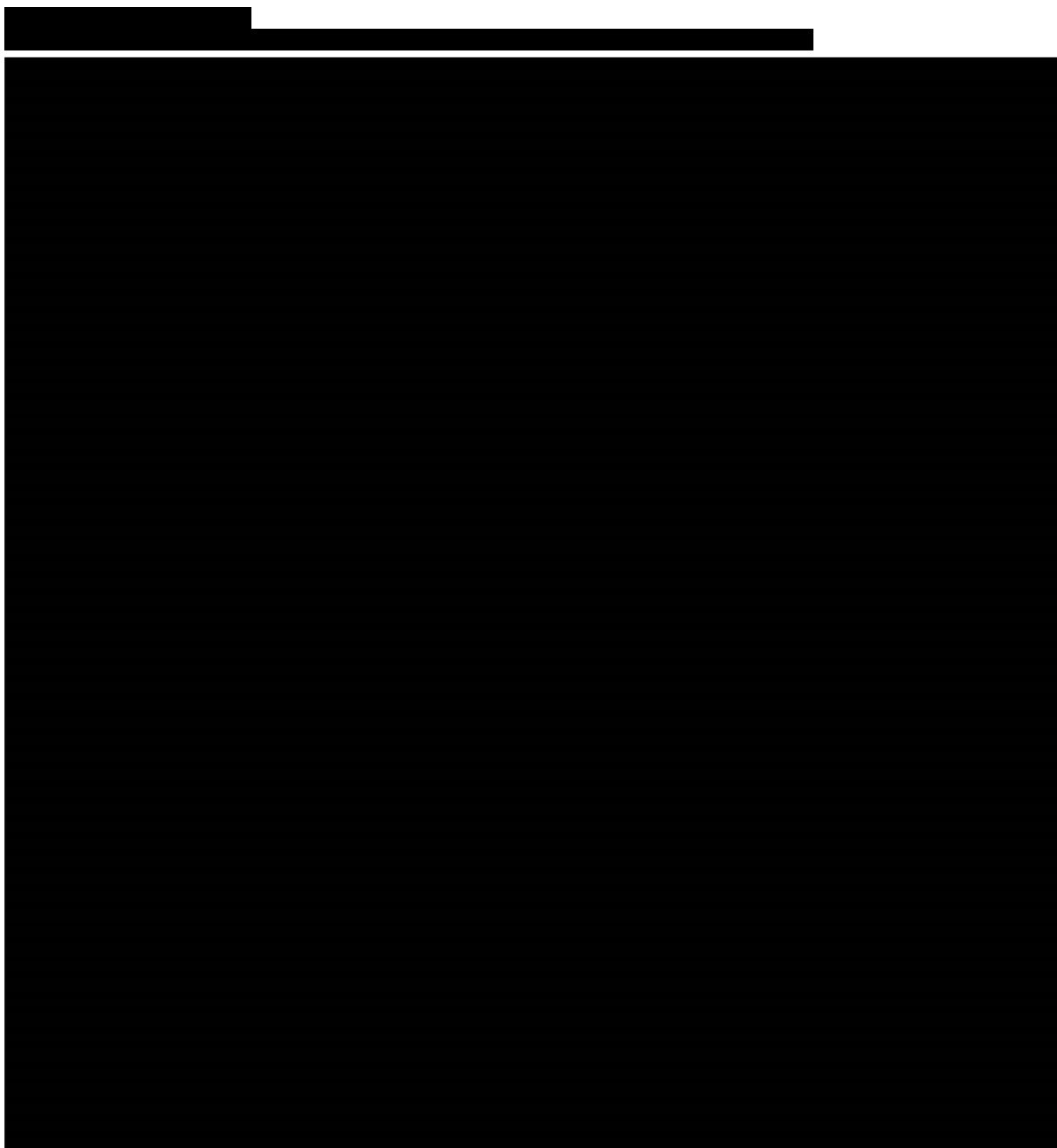
3.3.1. Wprowadzenie

Efektywność interwencji rozważanych w analizie w zakresie krzywych TTNT, PFS i OS zaczerpnięto z modelu globalnego. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności VEN+OBI i CLB+OBI została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego. Krzywe modelowano poprzez dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do krzywych Kaplana-Meiera lub na podstawie bezpośrednich danych. [REDACTED]

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 globalnego.

3.3.2. Założenie proporcjonalności hazardu

Rozkład	VEN+OBI				CLB+OBI			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
█	█	█	█	█	█	█	█	█



Finalnie w analizie, zgodnie z modelem globalnym, do modelowania PFS przyjęto rozkład █
 █. Alternatywne rozkłady przeżycia dla PFS testowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości. Uzasadnienie wraz z pełnym opisem metodyki przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego.

W ramach dostosowania do warunków polskich w analizie podstawowej zachowano założenia modelu globalnego w zakresie wyboru rozkładu prawdopodobieństwa. W ramach analizy wrażliwości w pierwszym kroku zidentyfikowano rozkłady o najlepszym dopasowaniu do danych zgodnie z wartościami AIC i BIC: w przypadku PFS dla VEN+OBI najniższe wartości AIC odnotowano dla rozkładu [REDACTED], zaś w przypadku CLB+OBI dla rozkładu [REDACTED]. Najniższe wartości BIC dla dopasowania PFS dla VEN+OBI otrzymano w przypadku [REDACTED] a dla CLB+OBI w przypadku [REDACTED].

Biorąc pod uwagę oba współczynniki, za najlepsze dostosowanie statystyczne dla PFS w ramieniu VEN+OBI uznano [REDACTED]. Najlepsze dopasowanie statystyczne dla PFS w ramieniu CLB+OBI uzyskano dla [REDACTED].

3.3.4. Przeżycie całkowite (OS)

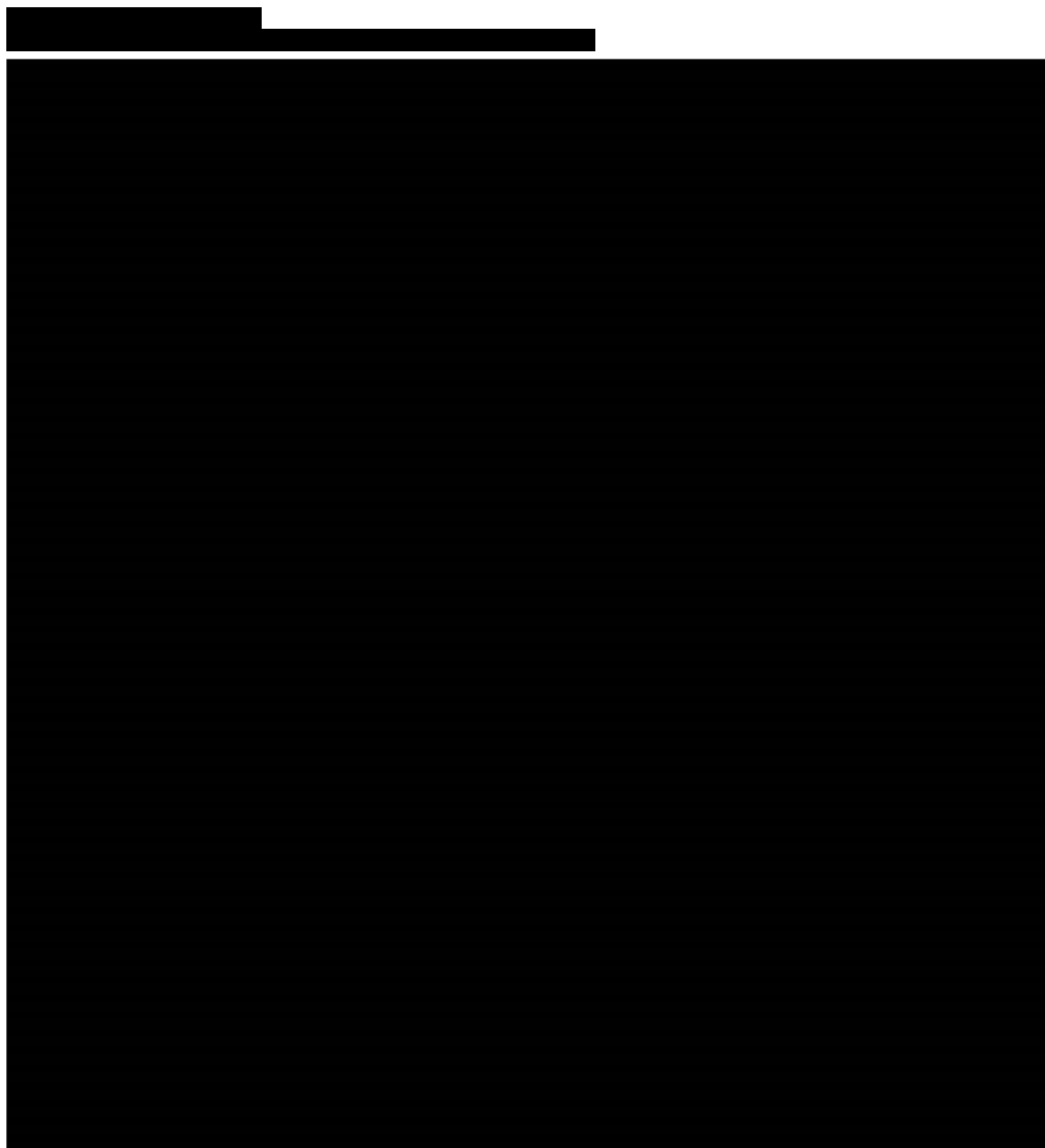
Jak opisano powyżej, w przypadku przeżycia całkowitego do modelowania przyjęto podejście zależne. Poniżej przedstawiono ekstrapolowane w 30-letnim horyzoncie czasowym krzywe OS dla VEN+OBI i CLB+OBI.

Tabela 6.
Statystyki ekstrapolacji OS dla VEN+OBI i CLB+OBI – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma uogólniony	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 7.
OS – wartości ekstrapolowane w wybranych punktach czasowych dla VEN+OBI i CLB+OBI

Rozkład	VEN+OBI				CLB+OBI			
	5 year	10 year	20 year	30 year	5 year	10 year	20 year	30 year
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████	████	████
Gamma uogólniony	████	████	████	████	████	████	████	████



Po analizie uzyskanych wyników przeprowadzono szereg dodatkowych analiz w celu możliwie dokładnej i wiarygodnej ekstrapolacji krzywej przeżycia pacjentów poza okres obserwacji badania CLL-14. Pod uwagę wzięto:

- niezależne modelowanie krzywej OS dla VEN+OBI i CLB+OBI,
- modelowanie na podstawie wyników badania CLL-11 (porównującego efektywność CLB+OBI vs Clb+R w dłuższym okresie obserwacji) – modelowanie krzywej po progresji choroby zamiast krzywej OS przy uwzględnieniu różnych założeń,
- modelowanie na podstawie danych z badań dotyczących populacji R/R CLL (implementacja w formie krzywych PPS) w celu walidacji możliwych do uzyskania wyników.

Szczegółowy opis przeprowadzonych analizy przedstawiono w dokumencie źródłowym. Finalnie w analizie, zgodnie z podejściem przyjętym w modelu globalnym, potwierdzonym przez ekspertów tamże, w analizie przyjęto modelowanie OS na podstawie danych z badania CLL-14 przy uwzględnieniu [REDACTED] krzywej przeżycia. Jako że czas do włączenia kolejnej linii terapii jest relatywnie krótki (i w konsekwencji czas przeżycia pacjentów w kolejnej linii zależy od zastosowanego leczenia kolejnej linii w większym stopniu, niż od leczenia zastosowanego w pierwszej linii), w analizie nie uwzględniono różnicowania OS pomiędzy VEN+OBI i CLB+OBI.

W ramach dostosowania do warunków polskich, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krzywej [REDACTED], jako drugiej najlepszej pod względem współczynników dostosowania AIC i BIC.

3.3.5. Czas do leczenia następnej linii (TTNT)

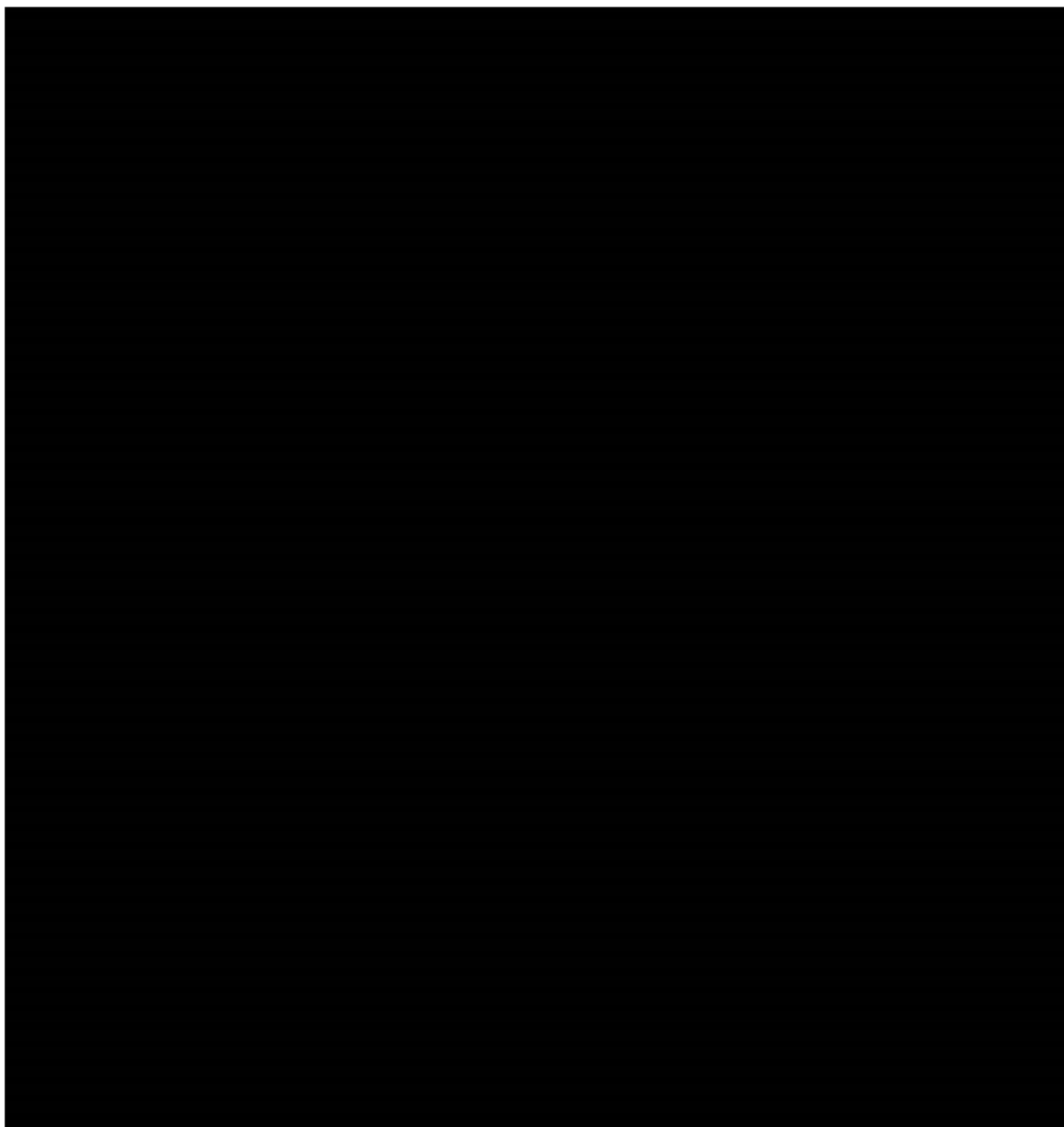
Badanie CLL-14 dostarcza danych, kiedy pacjenci stosujący leczenie 1 linii rozpoczną leczenie kolejnych linii w obu badanych ramionach. W związku z tym, przy zastosowaniu opisanych wcześniej metod ekstrapolacji danych, określono czas do leczenia następnej linii (TTNT), który służy do określenia momentu rozpoczęcia naliczania kosztów kolejnych linii leczenia. Różnica pomiędzy OS a TTNT stosowana jest do określenia odsetka żywych pacjentów, którym naliczone zostaną koszty kolejnych linii leczenia.

Przeprowadzona w modelu globalnym analiza (niezależnie dla krzywej VEN+OBI i CLB+OBI) wskazuje, iż najlepsze dopasowanie danych uzyskuje się w przypadku zastosowania krzywej [REDACTED] do modelowania TTNT dla CLB+OBI i w związku z tym taki rozkład prawdopodobieństwa przeżycia przyjęto w analizie podstawowej. Dla VEN+OBI również przyjęto rozkład [REDACTED] w związku z wytycznymi NICE (modelowane indywidualnie krzywe powinny przyjmować taki sam rozkład prawdopodobieństwa do parametryzacji). Kolejny pod względem dopasowania jest rozkład [REDACTED], i w związku z tym zostały one rozważone do testowania w ramach analizy wrażliwości w warunkach polskich.

Tabela 8.
Statystyki ekstrapolacji TTNT dla VEN+OBI i CLB+OBI – AIC, BIC

Rozkład	AIC		BIC	
	VEN+OBI	CLB+OBI	VEN+OBI	CLB+OBI
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma uogólniony	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

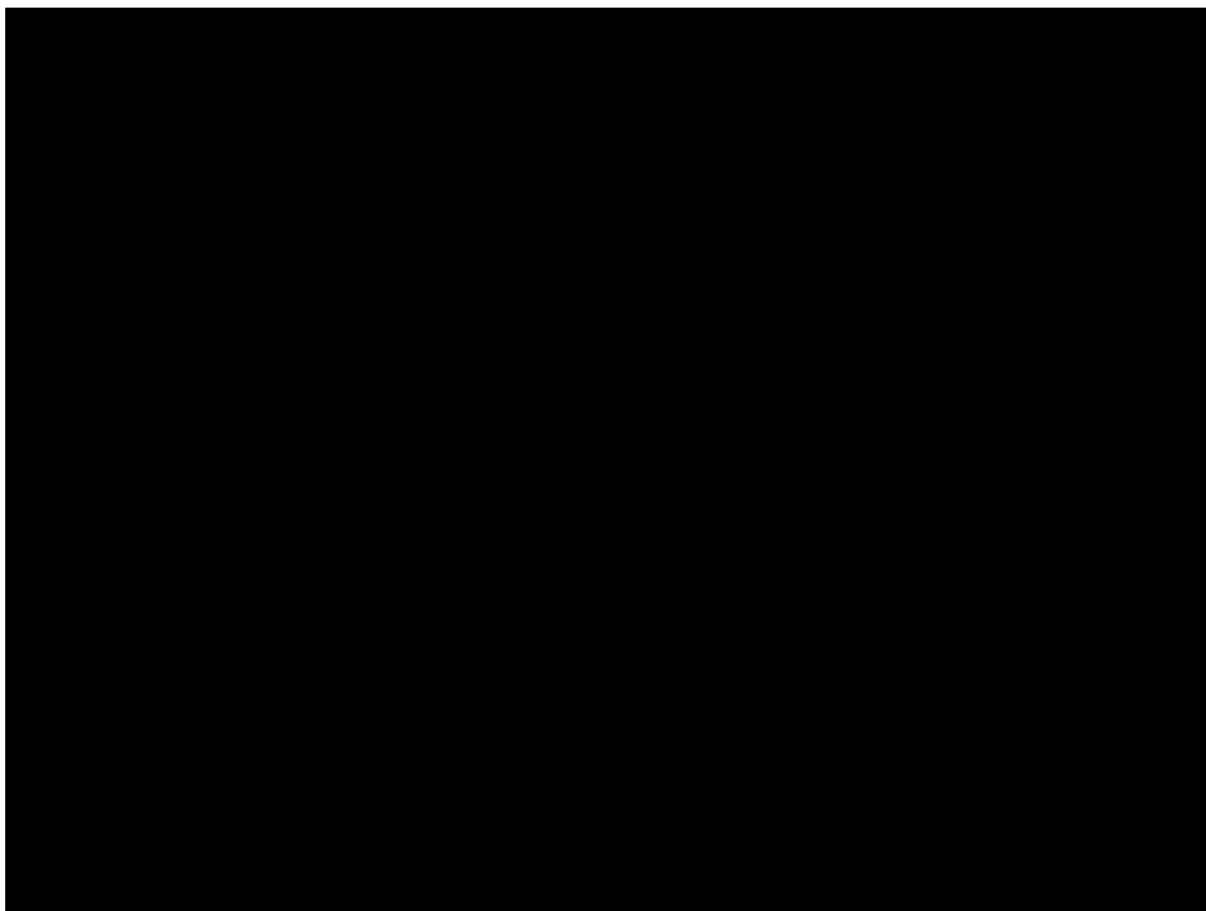
Wykres 4.
Czas do leczenia następnej linii (TTNT) dla VEN+OBI i CLB+OBI - ekstrapolacja



3.3.6. Czas trwania leczenia

VEN+OBI oraz CLB+OBI to leczenie stosowane przez określoną maksymalną liczbę cykli – oba schematy podawane są przez max 12 cykli leczenia (wenetoklaks maksymalnie 12 cykli, obinutuzumab maksymalnie 6 cykli, chlorambucyl przez maksymalnie 12 cykli). W związku z tym w celu wyznaczenia kosztów leczenia wyznaczono odsetek pacjentów pozostających na leczeniu na cykl, naliczany do maksymalnego czasu trwania leczenia. Do określenia odsetków pacjentów pozostających na leczeniu wykorzystano bezpośrednie krzywe Kaplana-Meiera. Mediana czasu trwania leczenia wynosi [REDACTED]

Wykres 5.
Czas trwania leczenia – VEN+OBI vs CLB+OBI



Zgodnie z opinią ekspertów [18], w warunkach polskich chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem jest stosowany przez 6 cykli leczenia, a nie 12 (jak w badaniu CLL-14). Niemniej jednak, aby odzwierciedlić koszty odpowiadające modelowanym efektom zdrowotnym, w analizie podstawowej uwzględniono stosowanie chlorambucylu zgodnie z badaniem CLL-14. Ograniczenie czasu leczenia chlorambucylem do 6 cykli uwzględniono w obliczeniach analizy wrażliwości.

3.3.7. Krzywe OS i PFS dla populacji WHO = 1

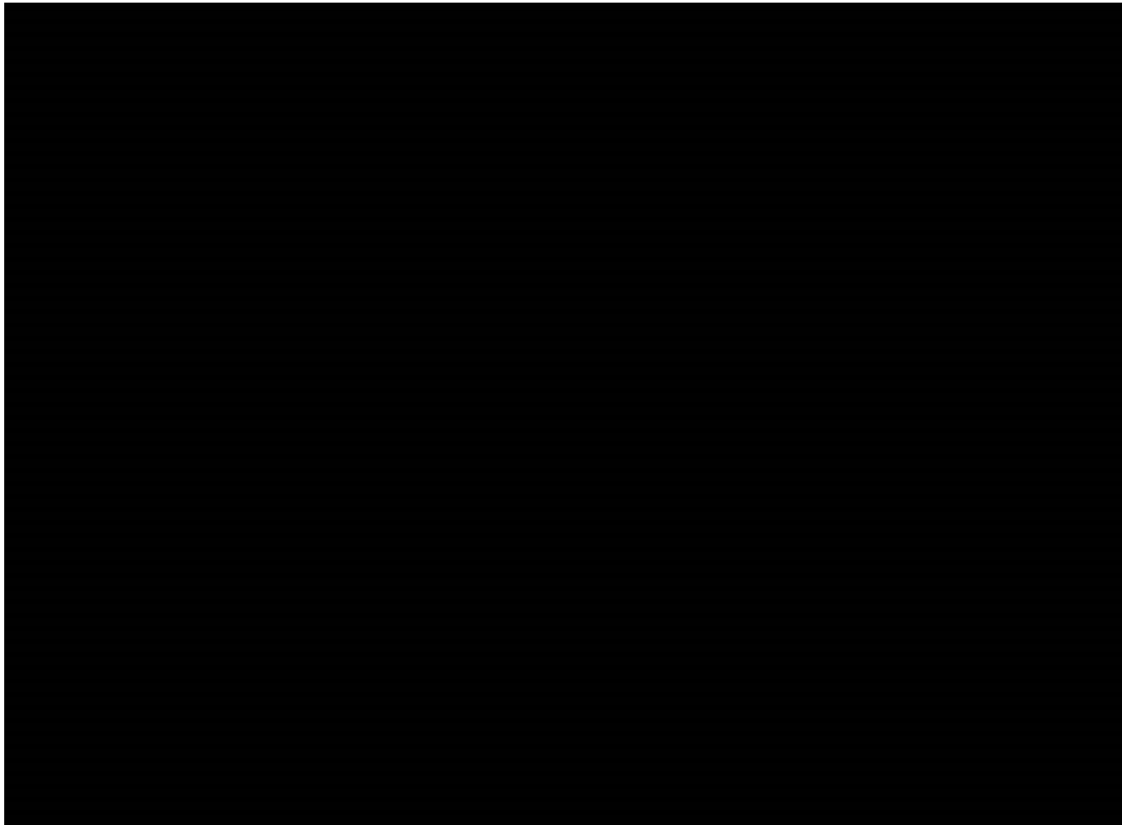
Krzywe Kaplana-Meiera dla populacji pacjentów z wynikiem WHO = 1 (populacja docelowa niniejszej analizy) dostarczone zostały w postaci danych surowych przez Zamawiającego. Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie HR oraz krzywe Kaplana-Meiera.

Tabela 10.
Hazard względny dla krzywych przeżycia – populacja WHO =1 oraz populacja ogólna

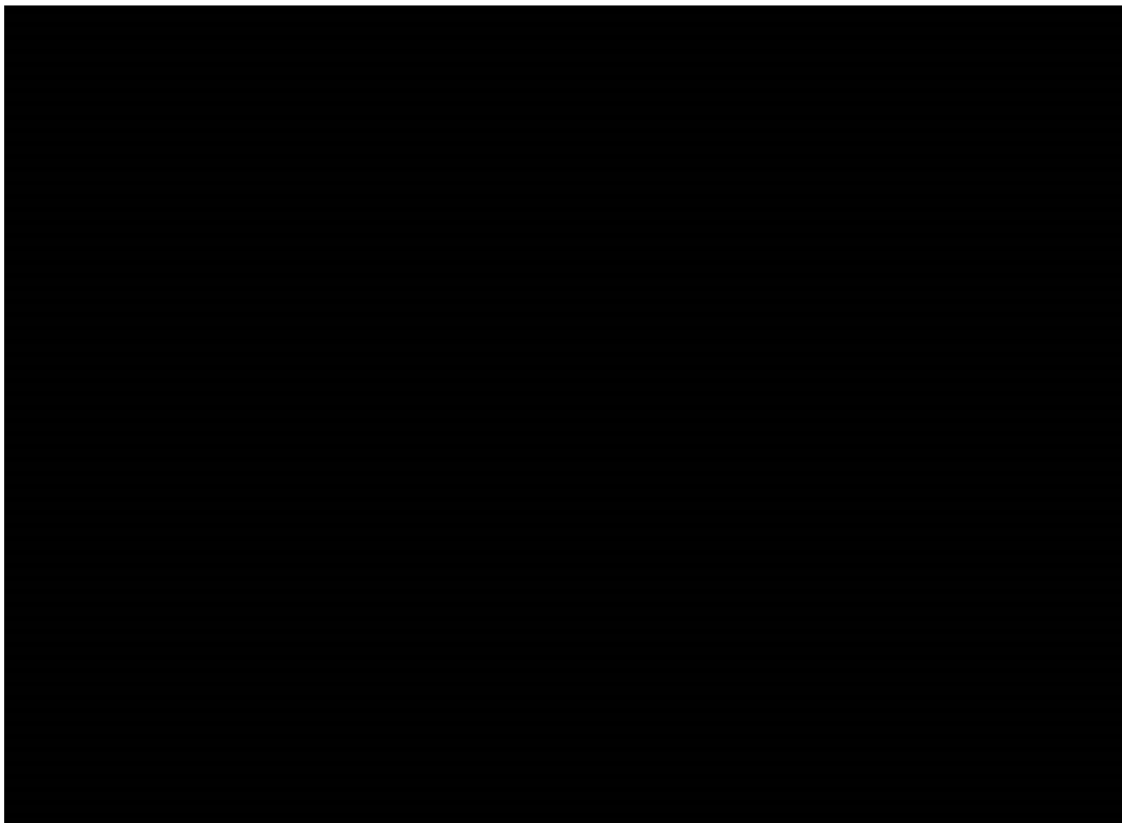
Populacja	PFS [CI95%]	OS [CI95%]
WHO = 1 ^a	██████████	██████████
CLL 1L UNFIT ^b	██████████	██████████

a) wynik stratyfikowany względem rokowania wg Binet i regionu geograficznego)
b) wynik surowy

Wykres 6.
Krzywa Kaplana Meiera – PFS, populacja WHO = 1



Wykres 7.
Krzywa Kaplana Meiera – OS, populacja WHO = 1



Do parametryzacji krzywych zastosowano pakiet *survreg* w programie R, analogicznie jak w modelu globalnym. Biorąc pod uwagę wyniki ekstrapolacji przeprowadzonych w modelu globalnym, dla krzywych PFS przeprowadzono dopasowanie niezależne (*independent model*), zaś dla krzywych OS przeprowadzono modelowanie zależne (*dependent model*). Poniżej przedstawiono wynik przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 11.
Statystyki ekstrapolacji PFS dla VEN+OBI i CLB+OBI – AIC, BIC

Rozkład	AIC		VEN+OBI		CLB+OBI	
	VEN+OBI	CLB+OBI	Param1	Param2	Param1	Param2
Wykładniczy (param1=logscale)	████	████	████████		████████	
Weibulla (param1=logshape; param2=logscale)	████	████	████████	████████	████████	████
Gompertza (param1=shape; param2=lograte)	████	████	████████	████████	████████	████████
Log-logistyczny (param1=logshape; param2=logscale)	████	████	████████	████████	████████	████████
Log-normalny (param1=mean; param2=logsd)	████	████	████████	████████	████████	████████
Gamma (param1=logshape; param2=lograte)	████	████	████	████████	████████	████████
Gamma uogólniony (param1=mu; param2=logsigma; param3=Q)	████	████	████████	████████	████████	████████

Parametryzacja z miesięczną jednostką czasu

Tabela 12.
Statystyki ekstrapolacji OS dla VEN+OBI i CLB+OBI – AIC, BIC

Rozkład	AIC	Param1	Param2	VEN+OBI
Wykładniczy (param1=logscale)	████	████████		████████
Weibulla (param1=logshape; param2=logscale)	████	████████	████████	████
Gompertza (param1=shape; param2=lograte)	████	████████	████████	████████
Log-logistyczny (param1=logshape; param2=logscale)	████	████████	████████	████████

Zdarzenie niepożądane	VEN+OBI	CLB+OBI
Zapalenie płuc	■	■
Trombocytopenia	■	■
N	■	■

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1. Wprowadzenie

Na potrzeby dostosowanego modelu konieczne było określenie wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z:

- stanem zdrowia pacjenta:
 - przed progresją choroby,
 - po progresji choroby,
- występowaniem zdarzeń niepożądanych,
- zmienną charakterystyką pacjenta w czasie (wiek vs zmiana użyteczności w kolejnych latach życia).

W ramach prac mających na celu odnalezienie wartości użyteczności dla stanów zdrowia w pierwszej kolejności przeanalizowano zawartość przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby przygotowanej w przeszłości oraz ocenionej przez AOTMiT analizy ekonomicznej dla produktu Arzerra (ofatumumab) we wskazaniu „leczenie I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową” (CUA Arzerra [19]), a więc takim samym, jak analizowane w ramach niniejszej analizy. Jest to najnowsze spośród odnalezionych na stronie internetowej AOTMiT opracowań wtórnych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7], jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań dotyczących użyteczności. Po przeanalizowaniu przeglądu systematycznego w zakresie użyteczności stanów zdrowia w analizie CUA Arzerra stwierdzono, że spełnia on wymienione w ramach wytycznych kryteria, dlatego też odstąpiono od poszukiwania dodatkowych publikacji pierwotnych opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie. Ponadto, jak wynika z opisu analizy CUA Arzerra, wykorzystany w obliczeniach model ekonomiczny składa się z takich samych stanów zdrowia, jak model wykorzystany w obliczeniach niniejszej analizy.

W trakcie prac nad analizą otrzymano od Zamawiającego szczegółowe dane z badania klinicznego CLL-14, dotyczące oceny jakości życia pacjentów biorących udział w tym badaniu, która była mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D w wersji 3-poziomowej [20]. Dane te pozwalają na

wskazanie szczegółowych odpowiedzi od pojedynczych pacjentów na pytania zawarte w kwestionariuszu EQ-5D, ponadto na ich podstawie możliwe było wskazanie, czy w momencie wypełniania kwestionariusza pacjent znajdował się w stanie zdrowia PFS czy PPS.

W rozdz. 3.5.2 przedstawiono dostępne dane w zakresie użyteczności stanów zdrowia, w rozdz. 3.5.3 dane dotyczące zmian (spadku) użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych oraz w rozdz. 3.5.4 dla zależności między wiekiem pacjentów a zmianą użyteczności z tym związaną.

3.5.2. Wartość użyteczności dla stanów zdrowia

Dane z odnalezionych badań

W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy CUA Arzerra przeglądu systematycznego do analizy jakościowej autorzy tego przeglądu włączyli 9 rekordów/publikacji. Jednocześnie, jak zostało zaznaczone, w 6 spośród 9 źródeł danych dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia nie były pełne, tj. na ich podstawie nie ma możliwości określenia wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia w modelu.

Biorąc powyższe pod uwagę w ramach niniejszej analizy przeanalizowano dane zebrane w ramach 3 publikacji (Kosmas 2015 [9], Beusterien 2010 [21] oraz Ferguson 2008 [22]). W dalszej części rozdziału w kolejnych tabelach przedstawiono ich charakterystykę oraz uzyskane w badaniu wartości użyteczności. Na końcu rozdziału podsumowano analizę danych z trzech publikacji oraz wskazano finalne wartości użyteczności, które wybrano do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.

Warto zaznaczyć, że we wszystkich odnalezionych badaniach grupa badana obejmowała osoby z populacji ogólnej z Anglii i Szkocji, jednak badane grupy nie pokrywają się. Badanie Kosmas 2015 stanowi źródło danych o użytecznościach stanów zdrowia w dostosowywanym modelu.

Kosmas 2015 [9]

Tabela 14.
Charakterystyka badania Kosmas 2015 oraz uzyskane w nim wartości użyteczności stanów zdrowia

	Stan zdrowia	Użyteczność
Badanie/publikacja: Kosmas 2015		
Badana grupa: 100 osób z populacji ogólnej Anglii i Szkocji		
Metoda/kwestionariusz: metoda handlowania czasem (TTO, ang. <i>time-trade off</i>)		
Stany zdrowia odpowiadające stanowi zdrowia PFS	PFS bez terapii I linii	0,82
	PFS bez terapii II linii	0,71
	PFS w trakcie terapii I linii, leki doustne	0,71
	PFS w trakcie terapii I linii, leki dożylnie	0,67
	PFS w trakcie terapii I linii, zwiększona częstotliwość hospitalizacji	0,55

	Stan zdrowia	Użyteczność
Stany zdrowia odpowiadające stanowi zdrowia PPS	Progresja po I linii leczenia	0,66
	Dalsza progresja	0,59
	PFS w trakcie terapii II linii ^a	0,55
	Po niepowodzeniu wszystkich linii	0,42

a) ponieważ pacjent jest w II linii leczenia, oznacza to że najprawdopodobniej miała miejsce progresja w trakcie/po terapii I linii

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższej tabeli, dla stanu zdrowia PFS możliwe jest przyjęcie wartości użyteczności na podstawie danych z potencjalnych 5 stanów zdrowia, zaś dla stanu zdrowia PPS na podstawie danych dla 4 potencjalnych stanów zdrowia analizowanych w badaniu Kosmas 2015.

Biorąc pod uwagę charakterystykę porównywanych interwencji, dla stanu zdrowia PFS najwłaściwszym będzie przyjęcie użyteczności 0,67, odpowiadającej stanowi „PFS w trakcie terapii I linii, leki dożyłne” w badaniu Kosmas 2015. Jednocześnie, jak wynika z powyższych danych, w przypadku przerwania leczenia oraz braku jednoczesnej progresji następuje wzrost użyteczności stanu zdrowia. Jednakże w dostosowywanym w ramach niniejszej analizy modelu nie ma możliwości uwzględnienia różnych stanów zdrowia PFS w zależności od tego czy leczenie ma miejsce czy też nie. Tym samym w dalszej części niniejszej analizy rozważano jedną wartość użyteczności dla analizowanego w tym miejscu stanu zdrowia na podstawie badania Kosmas 2015. Podejście to jest zgodne z założeniami modelu globalnego.

Autorzy oryginalnego modelu, w celu określenia wartości użyteczności dla stanu zdrowia PPS na podstawie danych z pracy Kosmas 2015 wykorzystali dodatkowo dane z ocenionej przez brytyjską agencję NICE analizy ekonomicznej raportu HTA *Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (NICE TA343)* [23]. W ramach tejże analizy dla odpowiednich stanów zdrowia z pracy Kosmas 2015 na podstawie opinii ekspertów przypisano odpowiednie wagi, uzyskując tym samym wartość użyteczności stanu PPS równą 0,60. Analogiczne podejście przyjęto w niniejszej analizie, przyjmując wartość użyteczności dla stanu PPS równą 0,60.

Beusterien 2010 [21]

Tabela 15.
Charakterystyka badania Beusterien 2010 oraz uzyskane w nim wartości użyteczności stanów zdrowia

	Stan zdrowia	Użyteczność
Badanie/publikacja: Beusterien 2010 Badana grupa: 89 osób z populacji ogólnej Anglii i Szkocji Metoda/kwestionariusz: metoda loterii (SG, ang. <i>standard gamble</i>)		
Stany zdrowia odpowiadające stanowi zdrowia PFS	I linia leczenia: całkowita odpowiedź na leczenie	0,91
	I linia leczenia: częściowa odpowiedź na leczenie	0,84
	I linia leczenia: Brak zmian	0,78

	Stan zdrowia	Użyteczność
Stany zdrowia odpowiadające stanowi zdrowia PPS	Progresywna choroba	0,68
	II linia leczenia	0,71
	III linia leczenia	0,65

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższej tabeli, dla stanu zdrowia PFS i PPS możliwe jest przyjęcie wartości użyteczności na podstawie danych z potencjalnych 3 stanów zdrowia analizowanych w badaniu Beusterien 2010.

W dostosowywaniu w ramach niniejszej analizy modelu nie ma możliwości uwzględnienia różnych użyteczności stanów zdrowia ze względu na rodzaj odpowiedzi. Jednocześnie, jak wynika z przeprowadzonej analizy klinicznej [6], terapia VEN+OBI pozwala na uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie u większej liczby chorych, niż terapia CLB+OBI. Tym samym w dalszej części niniejszej analizy rozważano jedną wartość użyteczności dla analizowanego w tym miejscu stanu zdrowia na podstawie badania Beusterien 2010, równą 0,78 (*I linia leczenia: brak zmian*), co będzie podejściem konserwatywnym.

W celu określenia wartości użyteczności dla stanu zdrowia PPS na podstawie Beusterien 2010 obliczono średnią arytmetyczną dla 3 stanów zdrowia (ewentualne wykorzystanie wag użyteczności z cytowanej wcześniej analizy NICE [23] nie znajduje tu zastosowania ze względu na odmienne definicje stanów zdrowia) i otrzymano wartość 0,68 (która jest równa wartości stanu *Progresywna choroba* w analizowanym badaniu).

Ferguson 2008 [22]

Tabela 16.
Charakterystyka badania Ferguson 2008 oraz uzyskane w nim wartości użyteczności stanów zdrowia

	Stan zdrowia	Użyteczność
Badanie/publikacja: Ferguson 2008		
Badana grupa: 60 osób z populacji ogólnej Anglii i Szkocji		
Metoda/kwestionariusz: metoda handlowania czasem (TTO, ang. <i>time-trade off</i>)		
Stany zdrowia odpowiadające stanowi zdrowia PFS	I linia leczenia: alemtuzumab	0,619
	I linia leczenia: chlorambucyl	0,623
	Po I linii: PFS	0,777
Stany zdrowia odpowiadające stanowi zdrowia PPS	Po I linii: progresja	0,540
	Po II linii: PFS ^a	0,650
	Po II linii: progresja	0,470
	Po ostatniej linii: PFS ^a	0,428
	Po ostatniej linii: progresja	0,279

a) ponieważ pacjent jest w II/III linii leczenia, oznacza to że najprawdopodobniej miała miejsce progresja w trakcie/po terapii I linii

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższej tabeli, dla stanu zdrowia PFS możliwe jest przyjęcie wartości użyteczności na podstawie danych z potencjalnych 3 stanów zdrowia, zaś dla stanu zdrowia PPS na podstawie danych dla 5 potencjalnych stanów zdrowia analizowanych w badaniu Ferguson 2008.

W przypadku stanu zdrowia PFS zarówno alemtuzumab, jak i monoterapia chlorambucylem, nie są ocenianymi w niniejszej analizie interwencjami, zaś wykorzystanie do oceny wartości użyteczności wyłącznie stanu po zakończonym leczeniu może nie być właściwe, gdyż każdy pacjent otrzymuje leczenie. Z tego względu wskazanie odpowiedniej wartości użyteczności dla stanu PFS w niniejszej analizie na podstawie danych z badania Ferguson 2008 będzie mało wiarygodne. Z tego względu zrezygnowano z uwzględnienia danych z tej publikacji w dalszej analizie. Warto jednak zaznaczyć, że wyniki jakościowe tego badania wskazują, analogicznie jak opisanych poprzednio, na zmniejszenie się użyteczności stanu zdrowia wraz z postępującą progresją choroby.

Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano wartości użyteczności uzyskane na podstawie danych z badań Kosmas 2015 oraz Beusterien 2010.

Tabela 17.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badań - podsumowanie

Stan zdrowia	Kosmas 2015	Beusterien 2010
PFS	0,67	0,78
PPS	0,60	0,68

Finalnie zdecydowano, że w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystane będą wartości uzyskane na podstawie Kosmas 2015. Dane z Beusterien 2010 wykorzystano w obliczeniach analizy wrażliwości, w celu zbadania wpływu na wyniki końcowe analizy przyjęcie alternatywnych wartości. Warto zaznaczyć, że biorąc pod uwagę skuteczność porównywanych interwencji (rozdz. 3.3) wykorzystanie danych z badania Kosmas 2015 jest podejściem konserwatywnym (mniejszy spadek użyteczności po wystąpieniu progresji choroby).

Dane z badania CLL-14 [20]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

3.5.3. Obniżenie użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono jednego źródła danych, na podstawie którego możliwy byłoby określenie zmiany / spadku wartości użyteczności wynikającego z występowania każdego z uwzględnionych w niniejszej analizie zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.4).

Dla 6 spośród 8 możliwych zdarzeń niepożądanych (gorączka neutropeniczna, reakcja związana z infuzją, leukopenia, neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia) odpowiednie wartości przyjęto analogicznie jak w modelu globalnym [1]. Dla anemii przyjęto dane analogiczne jak w ramach opublikowanej na stronie AOTMiT analizy ekonomicznej *Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53* [10]. Dla zmniejszonej liczby neutrofilii przyjęto założenie, że wpływ na jakość życia jest taki sam, jak w przypadku wystąpienia neutropenii.

Szczegółowe dane w tym zakresie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania (liczba dni)	Zmiana użyteczności dla danego zdarzenia*
Anemia	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■	■
Reakcja związana z infuzją	■	■	■
Leukopenia	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■

* spadek użyteczności x czas trwania

3.5.4. Dostosowanie użyteczności do wieku

Kierując się zaleceniami NICE [27], w modelu globalnym uwzględniono skorygowanie wartości użyteczności o wiek pacjenta. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób współtowarzyszących wpływających na jakość życia. W modelu globalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Ara 2011 [11]. Wzór algorytmu z badania Ara 2011 przedstawiono poniżej:

$$EQ-5D = 0.9508566 + 0.0212126 * \text{odsetek mężczyzn} - 0.0002587 * \text{wiek} - 0.0000332 * \text{wiek}^2.$$

W niniejszej analizie rozważono zastąpienie danych z badania Ara 2011 danymi polskimi, dostępnymi w pracach Golicki 2010b [25] oraz Golicki 2015 [26]. Jednakże w publikacjach tych, najstarszą analizowaną grupą wiekową są osoby w wieku 65 lat i więcej (Golicki 2010b) lub w wieku 75 lat i więcej (Golicki 2015), zaś wiek początkowy populacji docelowej (rozdz. 3.1) jest równy 71 lat. Tym samym na podstawie polskich danych nie było możliwe dokładne określenie odpowiedniej zależności dla chorych z populacji docelowej – algorytm w pracy Ara 2011 pozwala na dokładniejsze modelowanie tej zależności.

Biorąc powyższe pod uwagę, w obliczeniach analizy przyjęto zależność pomiędzy wiekiem a zmianą wartości użyteczności na podstawie algorytmu z badania Ara 2011, analogicznie jak w modelu globalnym. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia analizowanej zależności, co pozwala na zbadanie maksymalnego wpływu na wyniki analizy niepewności związanej z analizowanym parametrem.

3.6. Koszty

3.6.1. Koszt jednostkowy i dawkowanie leków

3.6.1.1. Venclyxto

Koszty poszczególnych opakowań leku otrzymano do Zamawiającego. Schemat dawkowania wenetoklaksu przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Schemat dawkowania wenetoklaksu oraz dostępne opakowania leku

Tydzień terapii VEN+OBI	Dawka dobową	Opakowanie
4	20 mg	14 tabl. 10 mg
5	50 mg	7 tabl. 50 mg
6	100 mg	7 tabl. 100 mg
7	200 mg	14 tabl. 100 mg
8 i kolejne	400 mg	112 tabl. 100 mg

w tygodniach 1-3 podawane jest tylko OBI

[Redacted content]

Tabela 21.
Uwzględnione w analizie koszty poszczególnych opakowań leku Venclyxto®

Opakowanie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
112 tabl. 100 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Szczegółowe dane dotyczące schematów leczenia stosowanych w kolejnych liniach przedstawiono w rozdziale 3.6.4.

W celu określenia kosztów pozostałych leków przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [29],
- w drugim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym) dla leków zawierających daną substancję czynną poszukiwano przetargów na zakup leków,
- w trzecim kroku sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania [4] (jeżeli były wyższe, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania).

Koszt substancji czynnych na podstawie komunikatu NFZ

W opublikowanym przez NFZ komunikacie [29] odnaleziono dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia dla trzech substancji czynnych: bendamustyny, doksorubicyny i rytuksymabu. W analizie przyjęto średni realny koszt tych substancji czynnych na podstawie danych z grudnia 2019 r. (ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane w komunikacie NFZ). Średni koszt stosowania substancji czynnych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22.
Koszt substancji czynnych na podstawie danych NFZ

Kod świadczenia	Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Koszt jednostki
5.08.10.0000075	bendamustyna	pozajelitowo	1 mg	2,4078 zł
5.08.10.0000018	doksorubicyna	pozajelitowo	1 mg	0,6611 zł
5.08.10.0000055 5.08.09.0000054	rytuksymab	pozajelitowo	1 mg	6,0387 zł 6,0281 zł

W przypadku rytuksymabu, który finansowany jest zarówno w ramach części B (programy lekowe), jak i C (chemioterapia), realna cena jednostkowa jest różna w zależności od tego, czy lek podano w ramach programu lekowego czy też chemioterapii. Jednocześnie ze względu na fakt, że różnica ta jest znikoma, w analizie przyjęto wycenę kosztu jednostkowego tej substancji na poziomie 6,0281 zł (realny koszt jednostkowy substancji stosowanej w programie lekowym).

Dane z przetargów na zakup leków

Zgodnie z przyjętą metodyką, dla pozostałych 10 leków zawierających poszczególne substancje czynne przeszukano bazy przetargów publicznych na zakup leków. Szczegółowe dane z

odnalezionych przetargów przedstawia poniższa tabela. Średnią cenę za opakowanie obliczono jako średnią arytmetyczną cen z pojedynczych przetargów, chyba że w tabeli wskazano inaczej.

Tabela 23.
Ceny leków w odnalezionych przetargach

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań w ramach przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie / ampułkę / fiolkę
Chlorambucyl					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					█
Cyklofosfamid					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					█
█					█
Deksametazon					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					█
Fludarabina					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					█

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań w ramach przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie / ampułkę / fiolkę
Ibrutynib					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					■
Kladrybina (stosowana w ramach chemioterapii)					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					■
Metyloprednizon (w wysokiej dawce)					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					■
Obinutuzumab					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					■
Prednizon					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					■
■					■
■					■
Winkrystyna					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					■
■					■

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie obliczonych cen jednostkowych leków zawierających poszczególne substancje czynne.

Tabela 25.
Ceny jednostkowe pozostałych leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Cena za mg	Źródło
Bendamustyna	2,41 zł	Dane NFZ – cena realna
Chlorambucyl	4,31 zł	NFZ – limit finansowania
Cyklofosfamid	█	Dane z przetargów
Deksametazon	█	Dane z przetargów
Dokсорubicyna	0,66 zł	Dane NFZ – cena realna
Fludarabina	8,16 zł	NFZ – limit finansowania
Ibrutinib	█	Dane z przetargów
Kladrybina	█	Dane z przetargów
Metoloprednozon	0,07 zł	NFZ – limit finansowania
Obinutuzumab	12,33 zł	NFZ – limit finansowania
Prednizolon	█	Dane z przetargów
Rytuksymab	6,03 zł	Dane NFZ – cena realna
Winkrystyna	█	Dane z przetargów

3.6.2. Koszt podania leków

W analizie przyjęto następujące założenia:

- leki doustne (w tym Venclyxto) nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- podanie leków dożylnych w ramach programu lekowego będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*,
- podanie leków dożylnych w ramach chemioterapii będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*.

Koszty wymienionych procedur przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r. [44] (program lekowy) oraz Zarządzeniem Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. [45] (chemioterapia). Cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Tabela 26.
Koszty związane z podaniem leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56	378,56 zł

W poniższych tabelach zestawiono sposób, w jaki naliczane są koszty związane z podaniem leków w schematach VEN+OBI oraz CLB+OBI.

Tabela 27.
Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie VEN+OBI

Cykl leczenia	VEN	OBI	Koszt podania leków
1	tabletki, zgodnie z założeniem lek nie generuje kosztów podania	3 podania ^a	3 x 486,72 zł
2-6		1 podanie	1 x 486,72 zł
7-12		0 podań	0 zł

a) przy założeniu, że pierwsza dawka leku podana zostanie w 1. dniu a nie podzielona na 2 dni, jak dopuszcza ChPL

Tabela 28.
Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie CLB+OBI

Cykl leczenia	OBI	CLB	Koszt podania leków
1	3 podania ^a	tabletki, zgodnie z założeniem lek nie generuje kosztów podania	3 x 486,72 zł
2-6	1 podanie		1 x 486,72 zł
7-12	0 podań		0 zł

a) przy założeniu, że pierwsza dawka leku podana zostanie w 1. dniu a nie podzielona na 2 dni, jak dopuszcza ChPL

Koszty związane z podaniem leków w kolejnych liniach leczenia zostaną przedstawione w rozdziale 3.6.4.

3.6.3. Koszt diagnostyki i monitorowania

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe dla procedur związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia pacjentów. Wartość punktowa została przyjęta zgodnie z Zarządzeniem Nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r. [44] (program lekowy) oraz Zarządzeniem Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. [45] (chemioterapia). Cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Tabela 29.
Koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość / rok
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207	2 207,00 zł
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem – 1 rok terapii	3 242	3 242,00 zł
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem – 2 i kolejny rok terapii	1 090	1 090,00 zł
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598	2 598,00 zł
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1 622,40 zł ^a

a) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; w analizie przyjęto rozliczanie co 2 miesiące (6 razy w roku)

Poniżej przedstawiono założenia dotyczące zasad naliczania kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem terapii:

- I linia leczenia:
 - terapia VEN+OBI: naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.08.0000127; w analizie przyjęto że koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem terapii za pomocą ocenianej interwencji będzie taki sam, jak dla obecnie refundowanego schematu w 1. roku,
 - terapia CLB+OBI: naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.08.0000087,
- po terapii I linii: naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.05.0000008; pomimo że nie jest prowadzone leczenie przyjęto, że wymagane jest ciągłe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta, którego koszt będzie odpowiadać wycenie tego świadczenia,
- II linia leczenia:
 - terapia VenR w programie lekowym: naliczany jest koszt wg średniej wyceny świadczeń 5.08.08.0000127 oraz 5.08.08.0000128 (średni koszt = 2 166,00 zł),
 - terapia ibrutynibem: naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.08.0000101,
 - dowolny schemat chemioterapii: naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.05.0000008,
- po terapii II linii: naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.05.0000008.

3.6.4. Koszt kolejnej linii leczenia

Udział schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia uzyskano na podstawie opinii ekspertów [46] oraz przyjętych założeń. Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1). Jak wynika z tych danych, w kolejnej linii leczenia stosuje się 10 schematów terapeutycznych, z czego dwa z nich mogą być realizowane w ramach programu lekowego, zaś osiem w ramach chemioterapii. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30.
Udział schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia oraz sposób ich finansowania

Schemat leczenia	Kolejne terapie po VEN+OBI	Kolejne terapie po CLB+OBI	Finansowanie
Ibrutinib	■	■	Program lekowy (B.92)
VenR	■	■	Program lekowy (B.103)
BR	■	■	Chemioterapia
C1b-R	■	■	Chemioterapia
zredukowany FCR / CCR	■	■	Chemioterapia
RCD	■	■	Chemioterapia
R-CVP	■	■	Chemioterapia
R-CHOP	■	■	Chemioterapia
HDMP-R	■	■	Chemioterapia

VenR – wenetoklaks + rytuksymab; BR – bendamustyna + rytuksymab; C1b-R: chlorambucyl + rytuksymab; FCR: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab; CCR: kładrybina + cyklofosfamid + rytuksymab; RCD kładrybina + cyklofosfamid + deksametazon; R-CVP: rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon; R-CHOP: rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon; HDMP-R: metoloprednizon w wysokiej dawce + rytuksymab

Dawkowanie poszczególnych leków w każdym ze schematów, możliwy maksymalny oraz rzeczywisty czas trwania terapii określono na podstawie odnalezionych danych literaturowych (zalecenia, wytyczne, badania kliniczne). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31.
Dawkowanie leków w poszczególnych schematach kolejnej linii oraz czas trwania leczenia

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie	Maksymalny czas leczenia	Łączna liczba dni z hosp. w pełnym cyklu	Średni / realny czas trwania leczenia
Ibrutynib [47]	ibrutyn b	420 mg / doba	-	do progresji / nietolerancji	0
VenR [48, 49]	wenetoklaks	20 mg / doba 50 mg / doba 100 mg / doba 200 mg / doba 400 mg / doba	w 1. tyg. leczenia w 2. tyg. leczenia w 3. tyg. leczenia w 4. tyg. leczenia od 5. tyg. leczenia	do progresji / nietolerancji, nie dłużej niż 24 miesiące	0
	rytuksymab	375 mg/m ² p.c. 500 mg/m ² p.c.	w 1. dniu pierwszego cyklu w 1. dniu kolejnych cykli	sześć 28-dniowych cykli	6
BR [48, 49]	bendamustyna	70 mg/m ² p.c.	w 1. i 2. dniu cyklu	sześć 28-dniowych cykli	12
	rytuksymab	375 mg/m ² p.c. 500 mg/m ² p.c.	w 1. dniu pierwszego cyklu w 1. dniu kolejnych cykli		
C1b-R [50]	chlorambucyl	10 mg/m ² p.c.	od 1. do 7. dnia cyklu	sześć 28-dniowych cykli	6
	rytuksymab	375 mg/m ² p.c. 500 mg/m ² p.c.	w 1. dniu pierwszego cyklu w 1. dniu kolejnych cykli		
zred. FCR [51, 52]	fludarabina	20 mg/m ² p.c.	od 1. do 3. dnia cyklu	sześć 28-dniowych cykli	6
	cyklofosfamid	150 mg/m ² p.c.	od 2. do 4. dnia pierwszego cyklu od 1. do 3. dnia w kolejnych cyklach		
	rytuksymab	375 mg/m ² p.c. 500 mg/m ² p.c.	w 1. dniu pierwszego cyklu w 1. dniu kolejnych cykli		
CCR [51]	kladrybina	0,12 mg kg m.c.	w 1. dniu cyklu	sześć 28-dniowych cykli	18
	cyklofosfamid	650 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		
	rytuksymab	375 mg/m ² p.c. 500 mg/m ² p.c.	w 1. dniu pierwszego cyklu w 1. dniu kolejnych cykli		

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie	Maksymalny czas leczenia	Łączna liczba dni z hosp. w pełnym cyklu	Średni / realny czas trwania leczenia
RCD [53]	rytuksymab	375 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu	sześć 28-dniowych cykli	42
	cyklofosfamid	750 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		
	deksametazon	12 mg/m ² p.c.	od 1. do 7. dnia cyklu		
R-CVP [54]	rytuksymab	375 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu	sześć 28-dniowych cykli	6
	cyklofosfamid	750 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		
	winkrystyna	1,4 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		
	prednizon	40 mg	od 1. do 5. dnia cyklu		
R-CHOP [55]	rytuksymab	375 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu	sześć 28-dniowych cykli	6
	cyklofosfamid	750 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		
	doksorubicyna	50 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		
	winkrystyna	1,4 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		
	prednizon	100 mg	od 1. do 5. dnia cyklu		
HDMP-R [56]	metyprednizon	1 000 mg/m ² p.c.	od 1. do 3. dnia cyklu	trzy 28-dniowe cykle	9
	rytuksymab	375 mg/m ² p.c.	w 1. dniu cyklu		

p.c.: powierzchnia ciała; m.c. -masa ciała

Na podstawie powyższych danych oraz przedstawionych w poprzednich rozdziałach danych dotyczących charakterystyki pacjentów (rozd. 3.1, masa i powierzchnia ciała), kosztów jednostkowych substancji czynnych, kosztów związanych z podaniem leków oraz kosztów diagnostyki i monitorowania obliczono koszty związane ze stosowaniem każdego z analizowanych schematów.

Ze względów technicznych dostosowanego modelu ekonomicznego, koszt leczenia dla schematów lbrutynib oraz VenR obliczany jest na arkuszach obliczeniowych modelu na podstawie omówionych dotychczas danych dotyczących kosztów jednostkowych oraz czasu trwania leczenia. Dla pozostałych schematów konieczne było wprowadzenie tzw. „średniego kosztu na podanie leków w schemacie”, gdzie przez koszt na podanie rozumie się całkowity koszt pełnej terapii podzielony przez liczbę dni wymagających hospitalizacji związanych z podaniem leków. W tym celu na podstawie kosztów jednostkowych leków oraz maksymalnego czasu trwania leczenia obliczono koszt pełnej terapii, a następnie wartość tą podzielono przez liczbę dni z hospitalizacją związaną z podaniem leków. Uzyskane w ten sposób wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32.
Koszty schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia (bez VenR i bez lbrutynib)

Schemat leczenia	Koszt pełnej terapii	Liczba hospitalizacji związanych z podaniem leków	Koszt „na podanie leków”
BR	██████████	█	██████████
C1b-R	██████████	█	██████████
zred. FCR / CCR	██████████████████	██████	██████████
RCD	██████████	█	██████████
R-CVP	██████████	█	██████████
R-CHOP	██████████	█	██████████
HDMP-R	██████████	█	██████████

a) finalnie do obliczeń analizy przyjęto koszt schematu zred. FCR, który po uwzględnieniu kosztów podania leków, będzie schematem tańszym

Dla każdego z wymienionych w powyższej tabeli schematów uwzględniony jest również koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem leczenia, wg zasad opisanych w rozdziale 3.6.3 (koszt na 28-dniowy cykl jest równy 124,37 zł, obliczony jako: $1\ 622,40\ \text{zł} / [365,25\ \text{dni w roku} \times 28\ \text{dni}]$).

Należy zaznaczyć, że w dostosowywanym modelu możliwe jest uwzględnienie stosowania przez pacjentów tylko jednej terapii kolejnej linii. W praktyce klinicznej takie ograniczenie nie istnieje. Tym samym uwzględnione w analizie koszty kolejnych linii leczenia będą niedoszacowane. Stanowi to jednak podejście konserwatywne, ze względu dłuższy czas do leczenia następnej linii w ramieniu interwencji ocenianej (rozd. 3.3.5) oraz założenie o braku zróżnicowania przeżycia całkowitego między interwencjami (rozd. 3.3.4). Jak wynika z danych przedstawionych na arkuszu 'Costs' modelu obliczeniowego (zmienna *Modelled time on next line of treatment per intervention*), maksymalny możliwy czas trwania kolejnej linii jest krótszy dla ramienia VEN+OBI. Tym samym, w przypadku

ewentualnego naliczenia kosztów większej liczby kolejnych linii leczenia, koszt ten byłby niższy dla interwencji ocenianej.

Dodatkowo średni / realny czas trwania leczenia kolejnej linii danym schematem nie może być dłuższy niż wartość zmiennej *Modelled time on next line of treatment per intervention*. z arkusza 'Costs'. Jeżeli jest on dłuższy, jako średni / realny czas trwania leczenia przyjmuje się wartość tej zmiennej.

3.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono 8 typów zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia (rozd. 3.4). Dla 6 z tych zdarzeń (anemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia) przyjęto, że ich leczenie będzie wymagać dodatkowej hospitalizacji pacjenta, która będzie rozliczona zgodnie z wyceną odpowiednich JGP.

Koszt pojedynczej hospitalizacji przyjęto na podstawie danych ze statystyk JGP za rok 2018 (średnia wartość jednostek hospitalizacji) [57]:

- w przypadku anemii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii przyjęto, że jednorazowa hospitalizacja każdego ze zdarzeń będzie rozliczona w ramach jednej z trzech grup JGP: S05 / S06 / S07: *zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni* oraz że średni koszt leczenia każdego z tych zdarzeń będzie równy średniej ważonej kosztów oraz liczby hospitalizacji w tych grupach,
- w przypadku gorączki neutropenicznej przyjęto, że hospitalizacja będzie rozliczona w ramach grupy JGP S55E: *gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.*,
- w przypadku zapalenia płuc przyjęto, że hospitalizacja będzie rozliczona w ramach grupy JGP D48: *zapalenie płuc bez pw.*

Dla zdarzenia określonego jako spadek liczby neutrofilii przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [58]. Zgodnie z nim od 1 lipca 2020 r. wycena punktowa wizyty specjalistycznej 1-typu wyniesie 40 punktów.

Dla zdarzenia określonego jako niepożądana reakcja związana z wlewem przyjęto, że ewentualne leczenie ma miejsce w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku. Ewentualne niedoszacowanie kosztu leczenia tego zdarzenia ma charakter konserwatywny, ze względu na fakt, że odsetek takich zdarzeń jest wyższy w ramieniu komparatora.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 33.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia	Źródło
Anemia	2 094,84 zł ^a	Hospitalizacja: JGP F46
Gorączka neutropeniczna	2 214,84 zł	Hospitalizacja: JGP S55E
Reakcje związane z wlewem	0,00 zł	Założenie
Leukopenia	2 094,84 zł ^a	Hospitalizacja: JGP S05, S06, S07
Neutropenia	2 094,84 zł ^a	Hospitalizacja: JGP S05, S06, S07
Zmniejszona liczba neutrofilów	40,00 zł ^b	Katalog NFZ
Zapalenie płuc	1 955,33 zł	Hospitalizacja: JGP D48
Trombocytopenia	2 094,84 zł ^a	Hospitalizacja: JGP S05, S06, S07

a) koszt hospitalizacji w grupach JGP: S05, S06 i S07 wynosi kolejno 5 043,10 zł, 1 195,41 zł oraz 562,29 zł zaś łączna liczba hospitalizacji wyniosła kolejno 12 855, 23 357 oraz 17 176;
b) cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Biorąc pod uwagę powyższe koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych oraz dane dotyczące częstości ich występowania (rozdz. 3.4) średni koszt ich leczenia wynosi odpowiednio 1 829 zł oraz 1 705 zł dla interwencji ocenianej oraz dla komparatora.

3.6.6. Koszt opieki terminalnej

Dla każdego pacjenta, u którego wystąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia pacjenta. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni (jeden cykl modelu).

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [59]) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [60].

Tabela 34.
Wycena osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy	Koszt osobodnia
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,1	55,35 zł	337,61 zł
5.15.00.0000002	Osobodzień w hospicjum domowym	1,0	54,00 zł	54,00 zł

Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym oszacowano na podstawie danych z umów, jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2019 rok. Uwzględniając długość cyklu (28 dni) oszacowano średni koszt opieki terminalnej przypadający na jeden cykl terapii.

Tabela 35.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Nazwa świadczenia	Koszt osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek	Liczba dni	Koszt
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	337,61 zł	6 355 742	57,5%	28	9 452,94 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	54,00 zł	4 699 074	42,5%	28	1 511,87 zł
Średni ważony koszt					6 077,43 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego *Cost-effectiveness analysis of Ven + G for the treatment of 1st line untreated CLL*.
- Długość cyklu wynosi 28 dni.
- Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (techniczny horyzont 30 lat).
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy rocznej stopie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie odpowiednich ChPL oraz odpowiednich badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.
- Charakterystykę początkową pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania CLL-14 wykorzystanych modelu globalnym.
- Skuteczność VEN+OBI i CLB+OBI określono na podstawie ekstrapolacji wyników badania CLL-14 wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji, dopasowując funkcje parametryczne do indywidualnych danych pacjentów o czasie do zdarzenia.
- Czas trwania leczenia oparto o dane z krzywych ToT (ang. *time on treatment*). Ze względu na skończony czas leczenia nie przeprowadzono ekstrapolacji krzywych - w obliczeniach wykorzystano bezpośrednio dane z badania CLL-14.
- Czas do włączenia kolejnej linii leczenia określono na podstawie ekstrapolacji wyników badania CLL-14 wyrażonych za pomocą krzywych TTNT poza okres obserwacji, dopasowując funkcje parametryczne do indywidualnych danych pacjentów o czasie do zdarzenia.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla interwencji uwzględnionych w analizie określono w oparciu o dane z przeprowadzonej analizy klinicznej [6].
- Występowanie zdarzeń niepożądanych (związanych z nimi kosztów oraz spadków użyteczności) jest naliczane wyłącznie w pierwszym cyklu modelu.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badania Kosmas 2015 [9], które było wykorzystane także w modelu globalnym (zasadność jego wykorzystania w warunkach polskich potwierdza odnaleziony przegląd systematyczny w analizie ekonomicznej CUA Arzerra [19]).

- W ramach analizy podstawowej uwzględniono korygowanie użyteczności ze względu na wiek z zastosowaniem brytyjskich wartości referencyjnych.
- W ramach analizy podstawowej uwzględniono śmiertelność ogólną populacji polskiej na podstawie tablic trwania życia GUS [61]. 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, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo uwzględniono koszty monitorowania przy braku aktywnego leczenia, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym.
- Pacjenci, którzy zakończyli leczenie, ale nie wystąpiła u nich progresja choroby, mają naliczany wyłącznie koszt monitorowania.
- Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby mają naliczany koszt monitorowania właściwy dla tego stanu zdrowia oraz mogą rozpocząć terapię kolejnej linii, zgodnie z danymi z krzywej czasu do leczenia następnej linii. Na koszt kolejnej linii składają się koszt leków, ich podania oraz monitorowania leczenia.
- Po zakończeniu terapii następnej linii pacjenci ponownie mają naliczany wyłącznie koszt monitorowania.
- 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 zakończyli 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. W stanie PPS naliczane są koszty leczenia kolejnej linii przy uwzględnieniu czasu rozpoczęcia następnego leczenia

(TTNT). Należy mieć na uwadze, że zastosowana metodyka modelowania (PARTSA) nie określa prawdopodobieństw przejścia, jedynie rozkład pomiędzy stany w każdym cyklu modelu.

Dla zachowania poprawności i racjonalności wyników, w modelu przyjęto ograniczenie, iż krzywe PFS i TTNT nie mogą przekraczać krzywej OS. Dodatkowo krzywa ToT została ograniczona krzywą TTNT.

Dodatkowo w modelu występuje korekta przeżycia całkowitego 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. Podstawowe założenia modelu opisane są na zakładkach zaznaczonych kolorem jasnoniebieskim. Założenia modelu (wartości parametrów wejściowych) są możliwe do zmiany na arkuszach pliku obliczeniowego zaznaczonych kolorem ciemnoniebieskim. Wyniki modelu dostępne są na zakładkach czerwonych (analiza podstawowa) i różowych (jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza probabilistyczna).

W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 36).

Tabela 36.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Cover	Strona tytułowa zawierająca dane adresowe wykonawcy i Zamawiającego.
Background	Strona tytułowa zawierająca instrukcje dotyczące podstawowego użytkowania modelu oraz przedstawiająca podstawowe informacje dotyczące struktury modelu.
Assumptions	Arkusza przedstawiający podstawowe założenia techniczne modelu.
Main board	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości podstawowych parametrów modelu.
Survival	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu związanych z przeżyciem.
Resource use	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu związanych ze zużyciem zasobów.
Costs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu związanych z kosztami jednostkowymi.

Arkusz	Charakterystyka
Detailed cost data_Poland	Arkusz zawierający szczegółowe dane dla oszacowań kosztów jednostkowych leków (oprócz Venclyxto) oraz kosztów kolejnej linii leczenia
Utilities	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu związanych z użytecznościami stanów zdrowia.
AE	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu związanych z bezpieczeństwem terapii.
Life tables	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości dotyczących tablic trwania życia.
Outcomes	Zestawienie wyników kosztowych i zdrowotnych w porównaniu z komparatorem – wyniki deterministyczne.
PSA	Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.
BIM	Zestawienie parametrów i obliczeń analizy wpływu na budżet.
Patient distribution	Rozkład kohorty w kolejnych cyklach modelu
Cost total	Arkusz obliczeniowy dotyczący kosztów
Inputs	Definicje zakresów i rozkładów parametrów modelu.

5. Wyniki – analiza podstawowa

[Redacted text block]

5.1. Wyniki oceny klinicznej

[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]

5.2. Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Wyniki – analiza probabilistyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Wyniki - analiza wrażliwości

7.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono scenariusze wrażliwości wraz z przyjętymi wartościami.

Tabela 40.
Scenariusze analizy wrażliwości - zestawienie

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	Arkusz Main board, kom. E28, E29
H	Horyzont czasowy (30)	5	Arkusz Main board, kom. E22
			Arkusz Survival, kom. E17, E18
			Arkusz Survival, kom. E38
			Arkusz Survival, kom. E42
			Arkusz Survival, kom. E29, E30
			Arkusz Survival, kom. E94
U	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Kosmas 2015 (PFS=0,67, PPS=0,60)	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Beusterien 2010 (PFS=0,78, PPS=0,68)	Arkusz Utility, kom. H15 (alternatywnie kom. E15, E16)
AU	Użyteczności dostosowane ze względu na wiek na podstawie Ara 2011	Brak dostosowania wartości użyteczności do wieku	Arkusz Utility, kom. F12

7.2. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Walidacja

8.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego autorów oraz została opisana w raporcie technicznym. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona (walidacja wewnętrzna wszystkich obliczeń i danych zmodyfikowanych w ramach dostosowania).

8.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.3) nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla interwencji ocenianej w ramach niniejszej analizy oraz w populacji docelowej zgodną z populacją docelową niniejszej analizy. Tym samym nie przeprowadzono procesu walidacji konwergencji.

8.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu została przeprowadzona przez jego autorów. W niniejszym opracowaniu porównano krzywe Kaplana-Meiera wyznaczone dla populacji z wynikiem WHO = 1 z krzywymi dla populacji ogólnej CLL-14 UNFIT oraz porównano krzywe Kaplana-Meiera z krzywymi ekstrapolowanymi. Otrzymane wyniki wskazują na poprawność przeprowadzonych obliczeń (krzywe ekstrapolowane zbieżne z krzywymi Kaplana-Meiera, krzywe dla populacji WHO=1 zbliżone do krzywych z populacji ogólnej z zachowaniem trendów różnic pomiędzy krzywymi wynikających z wartości HR).

9. Podsumowanie

9.1. Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text block]

9.2. Wyniki oceny ekonomicznej [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]

10. Wnioski

Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie efektów zdrowotnych (QALY) potwierdzają wnioski analizy klinicznej wskazujące, że terapia VEN+OBI jest terapią skuteczniejszą niż terapia CLB+OBI. Uzyskanie wyższej średniej liczby QALY dla terapii VEN+OBI wynika z wydłużenia się przeżycia wolnego od progresji choroby. Wyniki niniejszej analizy w zakresie oceny ekonomicznej wskazują, że **venetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem** jest interwencją opłacalną (kosztowo-efektywną) w warunkach polskich. Wnioskowanie jest takie samo bez względu na wybór danych z badania klinicznego CLL-14 (populacja ogólna badania czy też pacjenci w stanie sprawności WHO = 1). Tym samym, w świetle wyników analizy ekonomicznej podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej jest uzasadnione.

11. Ograniczenia

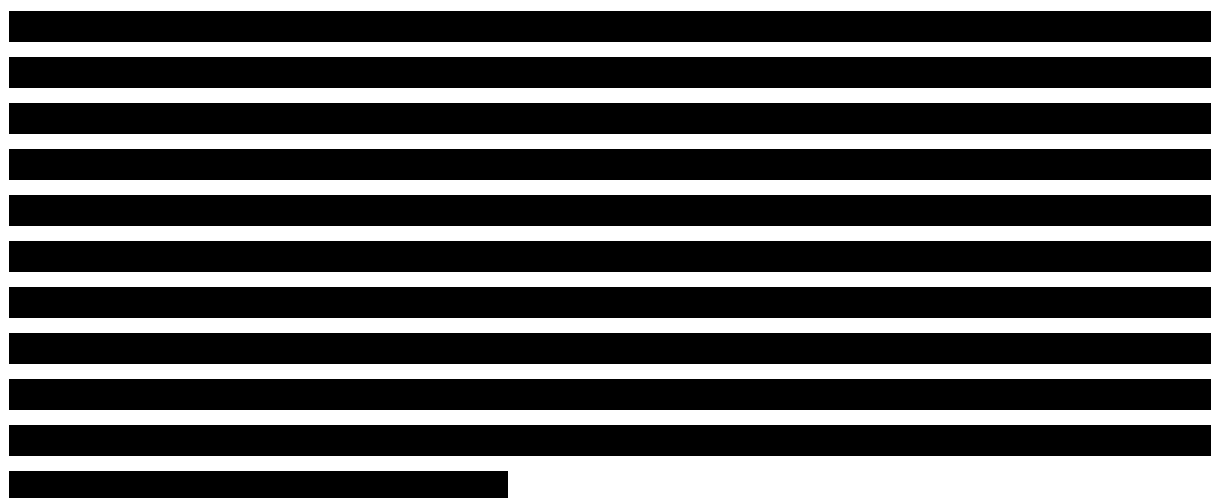
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez podmiot odpowiedzialny. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Mediana przeżycia całkowitego w badaniu CLL-14 nie została osiągnięta, co świadczy o niedojrzałości danych klinicznych zastosowanych w modelu. Finalnie obliczenia w modelu przeprowadzone są przy założeniu braku różnic w przeżyciu całkowitym. Podejście takie zostało potwierdzone przez ekspertów w modelu globalnym, którzy dokonywali oceny modelu.
- W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednej z grup. Nie uwzględniono innych zdarzeń niepożądanych, mogących mieć potencjalny wpływ na spadek jakości życia lub dodatkowe koszty związane z ich leczeniem.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badania brytyjskiego. Dostępne dane polskie (oszacowanie na podstawie otrzymanych danych surowych kwestionariusza EQ-5D pacjentów z badania CLL-14 oraz polskich norm użyteczności) wskazują na znacznie zawyżone wartości względem wyników populacji ogólnej Polski i z tego względu nie zostały uwzględnione w obliczeniach. Nie odnaleziono również polskich źródeł danych pozwalających na wyznaczenie spadku użyteczności stanu zdrowia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych.
- W analizie uwzględniono realne ceny jednostkowe leków, które określono m.in. na podstawie danych z przetargów na zakup leków. W praktyce mogą istnieć dodatkowe mechanizmy obniżające realną cenę leku dla świadczeniodawcy, które nie są widoczne na podstawie danych z przetargów.
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- W obliczeniach uwzględniono możliwość zastosowania wyłącznie jednego leczenia w ramach kolejnej linii terapii. Udział poszczególnych terapii określono na podstawie opinii ekspertów, zaś ich schematy dawkowania i czas trwania leczenia na podstawie odnalezionych danych literaturowych. W analizie kosztów kolejnej linii leczenia nie uwzględniono kosztów związanych z premedykacją (zastosowanie dodatkowych leków) oraz leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych.
- Koszt związane z: monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta (w trakcie terapii jak i bez aktywnego leczenia), leczeniem zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej, określono na podstawie odpowiednich założeń, danych NFZ (statystyka JGP, informacje o zawartych kontraktach) oraz

wyceny procedur na podstawie katalogów NFZ. W rzeczywistości koszty te mogą być inne niż przyjęto w analizie.

- W modelu przyjęto, że koszt opieki terminalnej naliczany jest w cyklu w momencie wystąpienia zgonu. Z uwagi na takie 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.

12. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego względem aktualnie stosowanej opcji terapeutycznej - chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem. Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności przy wykorzystaniu dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu globalnego dostosowanego do warunków polskich.



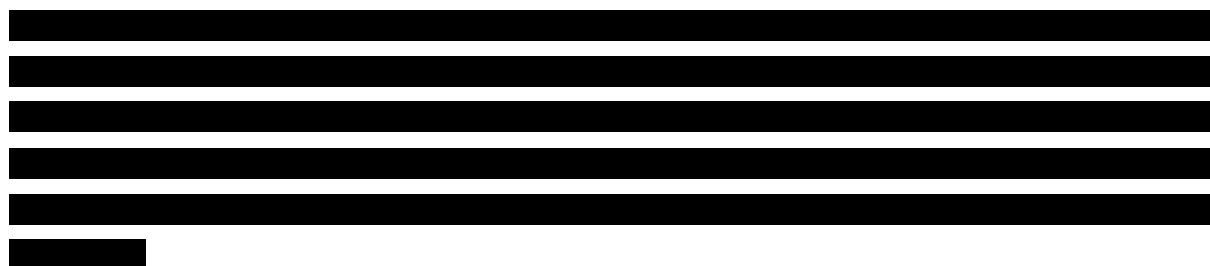
Skuteczność terapii VEN+OBI w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) została wyznaczona na podstawie danych surowych z badania CLL-14. Dane te ekstrapolowano rozkładami parametrycznymi. W ramach przeprowadzonej analizy przeżycia model sukcesywnie rozbudowywano o kolejne zależności w celu osiągnięcia możliwie najbardziej wiarygodnych ekstrapolacji. 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.

Wybór modeli przeżycia zastosowanych w obliczeniach został przeprowadzony przy uwzględnieniu walidacji za pomocą aktualnych dowodów zewnętrznych uzyskanych w podobnej populacji do populacji badania CLL-14 (wyniki badania CLL-11). Dodatkowo model ekonomiczny został zwalidowany przez dwóch ekspertów z zakresu farmakoekonomiki.

W świetle braku dostępnych dojrzałych danych opisujących przeżycie pacjentów w badaniu CLL-14 wyniki modelu zostały zwalidowane danymi zewnętrznymi przez autorów globalnego modelu (dane zewnętrzne zostały wprowadzone jako scenariusze obliczeniowe). Pierwszy scenariusz uwzględnia modelowanie OS na podstawie danych z badania CLL-11. Uzyskane wartości przeżycia wydają się

niedoszacowane dla obu ramion badania, gdyż w badaniu CLL-11 dostępne opcje terapeutyczne leczenia PBL w kolejnych liniach były ograniczone w stosunku do dostępnych obecnie innowacyjnych technologii. Kolejny scenariusz bazuje na modelowaniu zgodnym z danymi z badania MURANO, opisującego wyniki dla porównania stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów z nawrotową/oporną PBL. Oszacowane na tej podstawie przeżycie pacjentów jest bliskie śmiertelności naturalnej, co wynika z charakterystyki pacjentów w badaniu MURANO (pacjenci młodszy o średnio 10 lat od pacjentów z analizowanej populacji). Ostatni z rozważanych scenariuszy bazuje na wynikach badania RESONATE (badanie dotyczyło stosowania ibrutinibu w populacji pacjentów z nawrotową/oporną PBL) – uzyskany OS jest niedoszacowany ze względu na fakt, iż w badaniu tym brało udział zdecydowanie więcej pacjentów z del17p/mTP53, co ma negatywny wpływ na raportowane przeżycie całkowite. W związku z tym, pomimo braku osiągniętej mediany przeżycia, badanie CLL-14 zostało uznane za najbardziej wiarygodne źródło danych dla oszacowania efektów zdrowotnych w analizowanej populacji docelowej analizy.

Obliczenia podstawowe przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne zastosowane w modelu globalnym, obejmujące wyniki dla wszystkich pacjentów badania CLL-14 (populacja UNFIT). Populacja docelowa niniejszego opracowania obejmuje pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do badania CLL-14 z wynikiem WHO = 1 (a zatem stanowi podgrupę pacjentów badania CLL-14). Ze względu na szeroką analizę przeżycia przeprowadzoną w modelu globalnym uzupełnioną o walidację wyników danymi z innych źródeł oraz opinie eksperckie pozostawiono dane dotyczące całkowitej populacji UNFIT CLL-14, zaś obliczenia bazujące na danych PFS i OS dla populacji WHO = 1 przedstawiono jako dodatkowy scenariusz obliczeniowy wspierający analizę podstawową. Oba scenariusze wskazują na opłacalność schematu VEN+OBI w stosunku do aktualnie finansowanego schematu CLB+OBI.



Wyniki niniejszej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem nad komparatorami w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Zgodnie z wynikami analizy terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem jest terapią opłacalną.

13. Bibliografia

1. Chatterjee A, Sudhapalli P, Bianco M, Wetering G van de. (2020) Economic Evaluation for Venetoclax in Combination with Obinutuzumab for First-line Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Technical report.
2. ██████████. (2020) Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. HTA Consulting.
3. ChPL Venclyxto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
5. Sprostowanie do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
6. ██████████ (2020) Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. HTA Consulting.
7. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (2.3.2018).
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
9. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PAH, Becker U, Lloyd AJ. (2015) Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leukemia & Lymphoma* 56(5):1320–1326.
10. Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczer_nione.pdf.
11. Ara R, Brazier JE. (2011) Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health* 14(4):539–545.
12. AOTMiT. (2019) Komunikat w sprawie wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/> (20.2.2020).
13. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>.
14. Tablice trwania życia 1990-2018. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/1/1/7/tablice_trwania_zycia_1990-2018.xls.
15. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. (2012) Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology* 12(1):.
16. Latimer NR. (2013) Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making* 33(6):743–754.
17. Goede V, Fischer K, Dyer M, Müller L, Smolej L, Chiara Di Bernardo M, Knapp A, Nielsen T, Hallek M. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL-11 study. *23rd Annual Congress of the European Hematology Association*; .

18. (2020) Spotkanie Rady Doradczej. Zastosowanie wenetoklaksu i obinutuzumabu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Raport ze spotkania.
19. Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Arzerra® (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10: C91.1) w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/061/AW/061_AW_OT_4531_17_2017_Arzerra_AE_29.06.2017.pdf.
20. Dane otrzymane od Zamawiającego. EQ-5D w badaniu CLL-14.
21. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 8:50.
22. Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Prialux J. Health State Preference Study Mapping the Change over the Course of the Disease Process in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *ISPOR 11th Annual European Congress*; 2008.
23. (2015) Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/history>.
24. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 13(2):289–297.
25. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. (2010) Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 120(7–8):276–281.
26. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polish Archives of Internal Medicine* 125(1–2):18–26.
27. Ara R, Wailoo A. *NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models*. London 2011.
28. [REDACTED]
29. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7301.html>.
30. P [REDACTED]

42. [Redacted]
44. Zarządzenie Nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-162020dgl,7120.html>.
45. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-242020dgl,7135.html>.
46. Spotkanie Rady Doradczej. Zastosowanie wenetoklaksu i obinutuzumabu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Raport ze spotkania.
47. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J, Wierda W, Jones J, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Luan Y, James DF, Chu AD, i in. (2018) Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 131(17):1910–1919.
48. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, Wang J, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kipps TJ. (2019) Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* 37(4):269–277.
49. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B. MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition*; 2018; San Diego. .
50. Gazyvaro (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza problemu decyzyjnego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/AW/060_AW_OT_4351_17_APD_Gazyvaro_bialaczka.pdf.
51. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamrozik K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47(3):169–183.
52. Warzocha K. (2009) Przewlekła białaczka limfocytowa. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(2):37–46.
53. Rossignol J, Michallet A-S, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, Dulery R, Leleu X, Cazin B, Ysebaert L. (2011) Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 25(3):473–478.
54. Bowen DA, Call TG, Shanafelt TD, Kay NE, Schwager SM, Reinalda MS, Rabe KG, Slager SL, Zent CS. (2010) Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leukemia & Lymphoma* 51(4):620–627.
55. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Dürig J, Bergmann M, Goebeler M-E, Hurtz H-J, Stauch MB, Stigenbauer S, Döhner H, Fink A-M, Cramer P, Fischer K, Wendtner C-M, Hallek M, i in. (2014) Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation: R-CHOP in Relapsed/Refractory CLL and RT. *American Journal of Hematology* 89(12):E239–E243.
56. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. (2009) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 23(10):1779–1789.
57. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
58. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html>.
59. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy>.

60. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html>.
61. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (22.10.2018).
62. (2016) Venetoclax monotherapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia patients with and without 17p deletion/TP53 mutation Technical report to accompany cost-effectiveness model.
63. Robak T, Warzocha K, Wydawnictwo Via Medica. *Hematologia (rozdz. 6.5 Przewlekła białaczka limfocytowa)*. Gdańsk 2016.
64. Analiza wpływu na budżet. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_BIA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf.
65. pubmeddev. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.3.2020).
66. The Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>.

		68
Tabela 40.	Scenariusze analizy wrażliwości - zestawienie.....	70
		72
Tabela 42.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	87
		92
		94
		96
		98
		99
		100
		100
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline).....	101
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library.....	102

Spis wykresów

Wykres 1.	Struktura modelu – przykładowy przebieg symulacji w czasie	17
		26
		29
Wykres 4.	Czas do leczenia następnej linii (TTNT) dla VEN+OBI i CLB+OBI - ekstrapolacja	32
Wykres 5.	Czas trwania leczenia – VEN+OBI vs CLB+OBI	33
Wykres 6.	Krzywa Kaplana Meiera – PFS, populacja WHO = 1.....	34
Wykres 7.	Krzywa Kaplana Meiera – OS, populacja WHO = 1	34
		67
		68
		69
		69
		93
		94
		95
		95

15. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 42.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 i 7
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5 i A.1.1.2
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3 i A.2
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 1.4, 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	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	
[REDACTED]	[REDACTED]
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>10. 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>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p> <p style="text-align: center;">Nie dotyczy</p> <p>W badaniu klinicznym CLL-14, zgodnie z przyjętą hipotezą, wykazano wyższość terapii VEN+OBI względem terapii CLB+OBI</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. 2.9 (założenia) Rozdz. 5–7 i A.1 (wyniki)</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. 3.5^a</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Rozdz. 3</p>
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz. 6 i 7</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdz. 2.4 (obie perspektywy są tożsame) Rozdz. 5–7, A.1 (wyniki)</p>
<p>17. 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. 2.5 (założenia) Rozdz. 5–7, A.1 (wyniki)</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdz. A.3</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 13
a) ze względu na odnalezienie opublikowanego przeglądu dotyczącego użyteczności stanów zdrowia, który spełnia kryteria przeglądu systematycznego wg wytycznych AOTMiT [7] w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzonego odrębnego systematycznego przeszukania	

Aneks A.

[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]

[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]

[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]

[Large 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]	[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 line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

A.2. Terapie stosowane po niepowodzeniu 1 linii leczenia pacjentów z populacji docelowej

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[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 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]

A.3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia oraz porównania opublikowanych wyników innych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [65] oraz The Cochrane Library [66].

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 50, Tabela 51).

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	(((((venetoclax) OR Venclexta) OR Venclyxto) OR "ABT-199") OR "GDC-0199") OR RG7601) OR "BCL-2 inhibitor") OR "BCL 2 inhibitor") OR "BCL2 inhibitor"	1 348
#2	((((obinutuzumab) OR ("RO 5072759" OR RO5072759 OR RO-5072759))) OR ("R 7159" OR R7159 OR R-7159))) OR ("GA 101" OR GA101 OR GA-101))) OR ((Gazyva OR Gazyvaro))	495
#3	#1 AND #2	75
#4	"venetoclax-obinutuzumab"	7
#5	"venetoclax+obinutuzumab"	7
#6	#3 OR #4 OR #5	75
#7	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 233 378
#8	#6 AND #7	1
Data przeszukania: 25 marca 2020		

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	(((((venetoclax) OR Venclexta) OR Venclyxto) OR "ABT-199") OR "GDC-0199") OR RG7601) OR "BCL-2 inhibitor") OR "BCL 2 inhibitor") OR "BCL2 inhibitor"	222
#2	(((((obinutuzumab) OR ("RO 5072759" OR RO5072759 OR RO-5072759))) OR ("R 7159" OR R7159 OR R-7159))) OR ("GA 101" OR GA101 OR GA-101))) OR ((Gazyva OR Gazyvaro))	307
#3	#1 AND #2	54
#4	"venetoclax-obinutuzumab"	11
#5	"venetoclax+obinutuzumab"	11
#6	#3 OR #4 OR #5	54
#7	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	57 502
#8	#6 AND #7	0
Data przeszukania: 25 marca 2020		

W wyniku przeszukania bazy Medline odnaleziono jedną publikację, nie została ona włączona do dalszej analizy. W bazie The Cochrane Library nie odnaleziono żadnej publikacji. Tym samym w wyniku przeszukania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej.

Na poniższym diagramie znajduje się proces selekcji analiz ekonomicznych.

Rysunek 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM

