

## ANALIZA EKONOMICZNA



**WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU  
Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW  
Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOYTOWĄ, KTÓRZY ZOSTALI  
UPRZEDNIO PODDANI CO NAJMNIEJ JEDNEJ TERAPII**

Wersja 2.00



## 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 sierpnia 2020 r.

Projekt zaktualizowano: 31 grudnia 2020 r.

W dniu 31 grudnia 2020 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Kierownik projektu:

██████████

Autorzy:

██████████

koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

██████████

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

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń:

██████████

Korekta językowa:

██████████

Kontrola merytoryczna:

██████████

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:

██████████

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>13</b>
1.1. Cel .....	13
1.2. Problem zdrowotny .....	14
1.3. Uzasadnienie metodyki analizy .....	14
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>16</b>
2.1. Technika analityczna .....	16
2.2. Struktura modelu .....	17
2.3. Populacja docelowa .....	18
2.4. Porównywane interwencje .....	19
2.5. Perspektywa analizy .....	19
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	19
2.7. Efekty zdrowotne .....	20
2.8. Koszty .....	21
2.9. [REDAKTOWANE] .....	21
2.10. Dyskontowanie .....	22
2.11. Korekta połowy cyklu .....	22
2.12. Próg opłacalności .....	23
2.13. Analiza wrażliwości .....	23
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>26</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	26
3.2. Śmiertelność naturalna .....	26
3.3. Efektywność interwencji .....	27
3.3.1. Wprowadzenie .....	27
3.3.2. Krzywe OS i PFS – VEN+RTX, BR .....	28
3.3.3. Krzywe OS i PFS – IBR, VEN, FCR .....	34
3.3.4. Czas trwania leczenia (ToT) .....	36
3.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) .....	38
3.5. Użyteczności stanów zdrowia .....	40
3.5.1. Wprowadzenie .....	40
3.5.2. Wartość użyteczności w stanie przed progresją oraz po progresji choroby .....	44
3.5.3. Obniżenie użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych .....	46

3.5.4.	Dostosowanie użyteczności do wieku .....	47
3.6.	Koszty.....	48
<b>4.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>50</b>
4.1.	Zasada działania .....	50
4.2.	Opcje modelu .....	51
<b>5.</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>54</b>
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	54
5.2.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
■	.....	55
■	.....	56
5.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	58
■	.....	58
■	.....	61
<b>6.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>63</b>
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	63
6.2.	Wyniki.....	64
■	.....	64
■	.....	65
6.2.3.	Podsumowanie .....	67
<b>7.</b>	<b>WALIDACJA.....</b>	<b>68</b>
7.1.	Walidacja wewnętrzna .....	68
7.2.	Walidacja konwergencji.....	68
7.3.	Walidacja zewnętrzna .....	68
<b>8.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>74</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>79</b>
<b>13.</b>	<b>ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>85</b>	
■	Wyniki ■.....	85
A.1.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	85
A.1.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	88

A.1.3. Analiza wrażliwości .....	93
A.2. Strategie wyszukiwania.....	96
A.2.1. Analizy ekonomiczne .....	96
A.2.2. Użyteczności.....	99
A.3. Parametry modelu.....	105
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	106
A.5. Śmiertelność naturalna .....	107

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCRi</b>	Inhibitor receptora limfocytów B ( <i>B-cell Receptor inhibitor</i> )
<b>BR</b>	Schemat chemioimmunoterapii złożony z bendamustyny i rytuksymabu
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>Del17p</b>	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>FCR</b>	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IBR</b>	Ibrutynib
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>mTP53</b>	Mutacja genu TP53
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PALG</b>	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
<b>PBL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa ( <i>Chronic Lymphocytic Leukemia / CLL</i> )

- PFS** Przeżycie wolne od progresji  
(*Progression-free Survival*)
- PL** Program Lekowy
- QALY** Lata życia skorygowane jakością  
(*Quality-Adjusted Life Years*)
- █** █
- RTX** Rytuksymab
- VEN** Wenetoklaks

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclxyto® (wenetoklaks) z rytuksymabem (VEN+RTX) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Analizę przeprowadzono w oparciu o model *Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)* dostosowany do warunków polskich.

## ■ Metodyka

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

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego. W analizie uwzględniono następujące komparatory: schemat złożony z bendamustyny i rytuksymabu (BR) oraz ibrutynib (IBR).

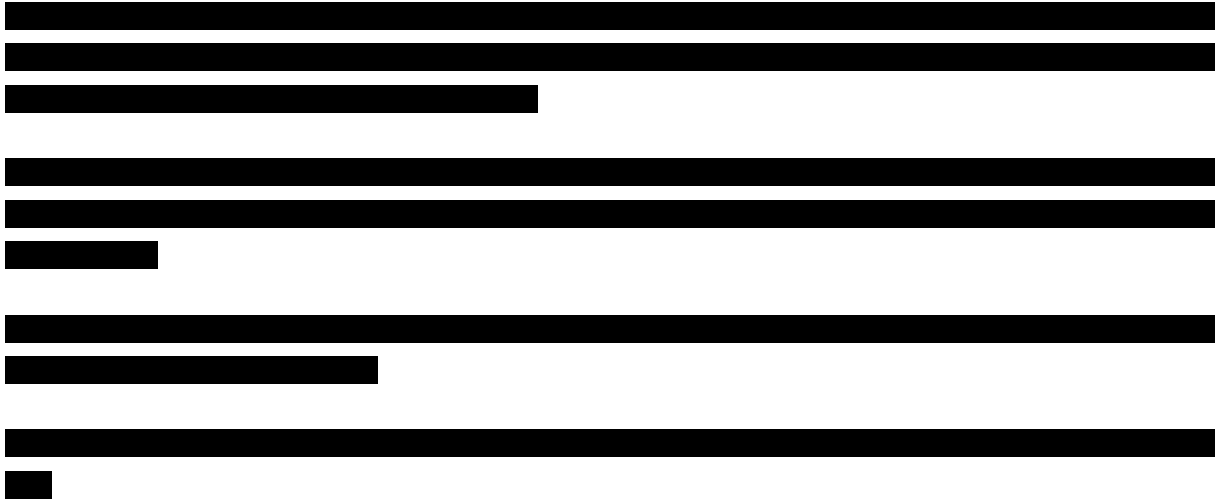
W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu, obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny. Uwzględniono następujące kategorie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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY oraz lat życia – LY) osobno dla interwencji i komparatorów. Wnioskowanie dla porównania VEN+RTX z BR oparto o wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Ze względu na brak porównania bezpośredniego oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, dla porównania z IBR wnioski oparto o wyznaczone współczynniki kosztów-użyteczności (CUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich.

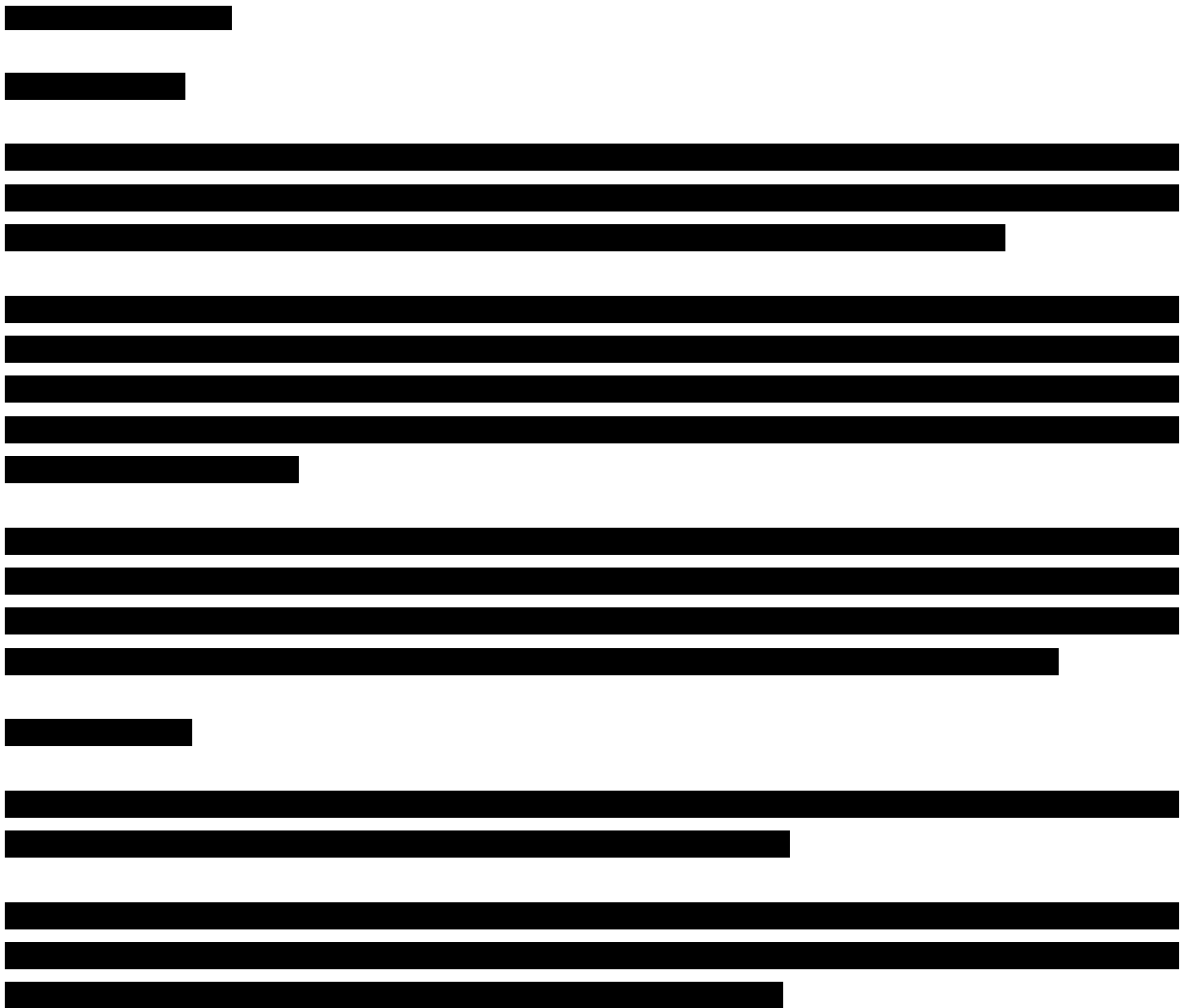


## ■ Wyniki

### *Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych*



### *Wyniki analizy podstawowej*



[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]

**Probabilistyczna analiza wrażliwości (wyniki względem QALY)**

[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]

**Probabilistyczna analiza wrażliwości (wyniki względem LY)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

[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]

#### ■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto® (wenetoklaks) z rytuksymabem (VEN+RTX) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Analizę przeprowadzono w oparciu o model *Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)* [1] dostosowany do warunków polskich.

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

### Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową.

### Interwencja

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

### Komparatory

- Schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) stosowany w ramach chemioterapii,
- Ibrutynib stosowany w ramach programu lekowego,

### Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

**Przewlekła białaczka limfocytowa** – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*, ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków 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 śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [2].

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

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie  $\geq 5,0 \times 10^9/l$  we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową) [2].

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż  $5,0 \times 10^9/l$  [2].

W charakterystyce kliniczno-morfologicznej PBL, często już na początku choroby, dochodzi do powstania nieprawidłowości cytogenetycznych w komórkach białaczkowych. Najpowszechniejszą z aberracji jest obecność delecji 13q14, którą stwierdza się u ok. 50% chorych, głównie w stanie mutacji genu łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH). Rzadziej występuje delecja 11q i trisomia chromosomu 12, które obserwuje się najczęściej u chorych z niezmutowanym genem IgVH i agresywną postacią choroby. Z kolei najrzadszymi formami spośród znanych anomalii cytogenetycznych są delecja 17p (del17p) i mutacja supresora nowotworowego TP53. W momencie rozpoznania PBL, del17p występuje u ok. 3,4-8,5% pacjentów, a w przypadku nawrotu lub odpornej na leczenie choroby odsetek ten wzrasta do nawet 37%. Mutacja TP53 rzadko występuje jako izolowana forma zaburzeń cytogenetycznych - w ponad 50% przypadków rozpoznaje się ją łącznie z del17p. [2]

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

## 1.3. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną poprzedzono przeprowadzeniem analizy klinicznej [3]. W ramach analizy klinicznej porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu ze wskazanymi komparatorami w populacji docelowej analizy. Analizę kliniczną przeprowadzono w formie

porównania bezpośredniego VEN+RTX z BR oraz w formie zestawienia wyników dla porównania VEN+RTX z IBR, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i porównania pośredniego. Dla porównania z BR wykazano różnice w efektywności VEN+RTX i BR.

Biorąc powyższe pod uwagę, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, która jest wskazana jako właściwa w tym przypadku przez wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT [4].

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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 [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy



której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości VEN+RTX nad IBR. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

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

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

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

Wyniki niniejszej analizy w zakresie ICER/CER przedstawiono dodatkowo w odniesieniu do zyskanych lat życia (LY), kierując się zaleceniami zawartymi w wytycznych HTA [4].

## 2.2. Struktura modelu

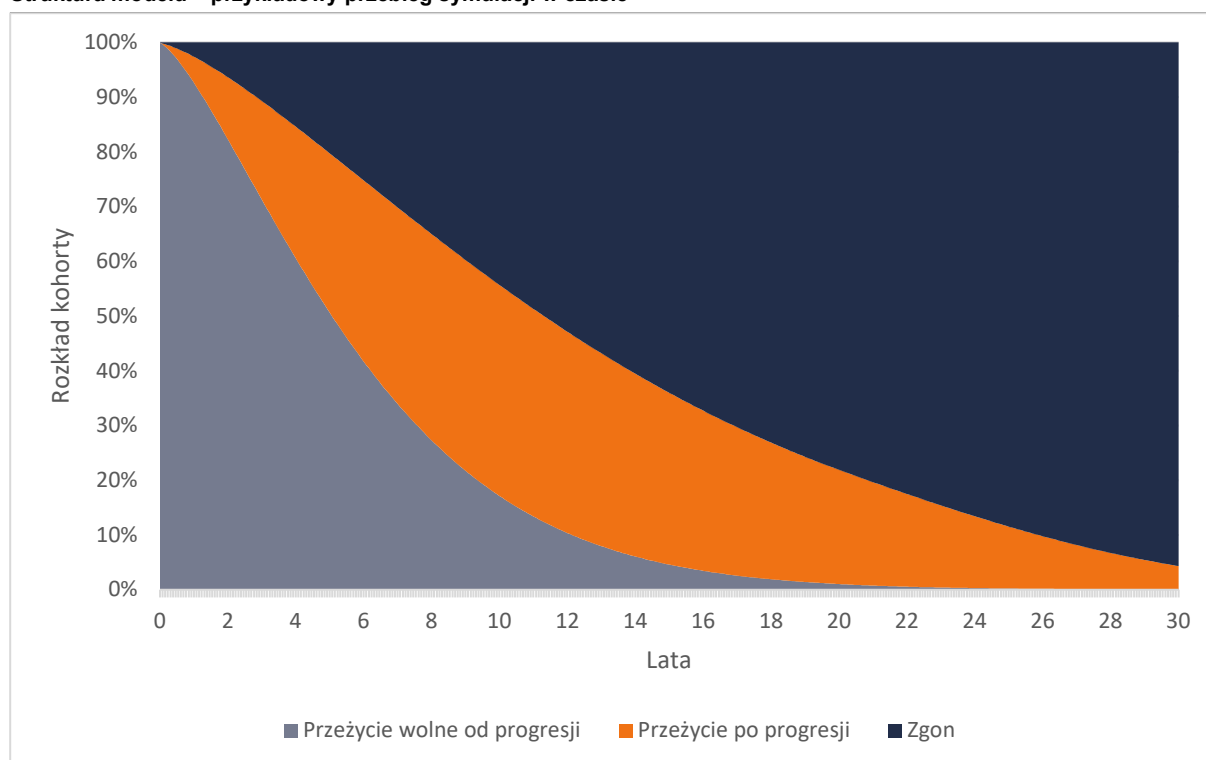
W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modelu *Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)* [1] (nazywanego dalej modelem oryginalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. Dostosowanie modelu polegało na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim odnośnie efektywności interwencji (na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej [3]), kosztów (w tym zmiany sposobu naliczania wybranych kosztów), początkowej charakterystyki populacji i śmiertelności naturalnej oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.2.2). Ponadto model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5].

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

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

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

**Wykres 1.**  
Struktura modelu – przykładowy przebieg symulacji w czasie



### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:

- wiek 18 lat i powyżej,
- brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z odpowiednich ChPL,
- co najmniej jedna uprzednia linia terapii.

## 2.4. Porównywane interwencje

Szczegółową charakterystykę interwencji uwzględnionych w analizie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2]. Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [6].

Tabela 1.  
Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
<b>VEN + RTX</b>		
<b>Wenetoklaks</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20–400 mg raz na dobę przez okres miareczkowania dawki (5 tygodni),</li> <li>• 400 mg raz na dobę po okresie miareczkowania dawki</li> </ul>	24 miesiące począwszy od 1 dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu
<b>Rytuksymab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 375 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym dniu pierwszego cyklu po okresie miareczkowania dawki,</li> <li>• 500 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym dniu w cyklach od drugiego do szóstego po okresie miareczkowania dawki</li> </ul>	6 cykli po okresie miareczkowania dawki wenetoklaksu
<b>BR</b>		
<b>Bendamustyna</b>	70 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w 1 oraz 2 dniu każdego cyklu terapii	
<b>Rytuksymab</b>	375 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w 1 dniu pierwszego cyklu, 500 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w 1 dniu cykli leczenia od drugiego do szóstego	
<b>IBR</b>		
<b>Ibrutinib</b>	420 mg/m <sup>2</sup> na dzień powierzchni ciała do progresji choroby	

## 2.5. Perspektywa analizy

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

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

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

W celu minimalizacji niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji przyjęty w badaniach klinicznych, obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu krótszego, 4-letniego horyzontu czasowego. Horyzont ten obejmuje okres obserwacji badania klinicznego MURANO [1] (4 lata).

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.

## 2.7. Efekty zdrowotne

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

Na potrzeby analizy wpływu na budżet niezbędne było określenie efektów zdrowotnych również dla VEN stosowanego w monoterapii oraz schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab). W celu przejrzystości dokumentów wchodzących w skład wniosku refundacyjnego, w niniejszym dokumencie zawarto również opis efektywności schematów leczenia wykorzystywanych w analizie wpływu na budżet.

Efektywność schematów VEN+RTX oraz BR określono w oparciu dane surowe pacjentów z badania MURANO, uwzględnionego w analizie klinicznej [3]. Dla pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie (VEN, IBR, FCR) krzywe przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby określono w oparciu o dane z odpowiednich badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz informacji medycznych. Opis przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2.2).

**Tabela 2.**  
**Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych**

Kategoria	Źródło danych
<b>Efektywność wenetoklaksu</b>	Badanie MURANO (dane z modelu oryginalnego) [1]
<b>Efektywność komparatorów</b>	IBR – badanie RESONATE [7] VEN w monoterapii – badanie M14-032 [8] FCR – badanie Badoux 2011 [9]
<b>Bezpieczeństwo</b>	Analiza kliniczna [3]
<b>Użyteczności przed progresją</b>	Beusterien 2010 [10]
<b>Użyteczności po progresji</b>	Beusterien 2010 [10]
<b>Obniżenie użyteczności ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych</b>	Beusterien 2010 [10], Tolley 2013 [11], model oryginalny [1]
<b>Dostosowanie użyteczności ze względu na wiek</b>	Normy populacyjne na podstawie Golicki 2015 [12]

## 2.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Wartości kosztów zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [6].

[REDACTED]

[REDACTED]


## 2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

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

## 2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie krótka w rozważanym problemie zdrowotnym. Niemniej jednak w celu dokładnego szacowania wyników analizy w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [1].

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł) [13].

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

## 2.13. Analiza wrażliwości

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

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty i QALY. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach i różnica w QALY dla porównania VEN+RTX z BR oraz koszty i QALY dla porównania VEN+RTX z IBR) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono wynik całkowity/różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej wynik całkowity/różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na

wykręsie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz dla porównania z BR, prostą obrazującą próg opłacalności (147 024 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (powierzchnia ciała, wiek startowy) oraz czasu trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład gamma, gwarantujący uzyskanie nieujemnych wartości,
- dla wybranych parametrów kosztowych oraz dla czasu trwania spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi 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/długi spadek użyteczności;
- dla odsetków (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia a także obniżenie użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla parametrów dopasowanych krzywych OS, PFS zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

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

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk populacji (powierzchni ciała),



- sposobu modelowania krzywych przeżycia (PFS, OS),
- modelowania czasu trwania terapii,
- użyteczności stanów zdrowia
- kosztów leczenia po progresji i kosztów podania VEN w schemacie VEN+RTX.

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

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie, rozkład pacjentów ze względu na płeć oraz odsetek pacjentów otrzymujących rozważane interwencje w populacji docelowej jako druga linię leczenia (spośród pacjentów otrzymujących je jako co najmniej drugą linię leczenia) zaczerpnięto z modelu oryginalnego [1]. W modelu oryginalnym uwzględniono wyłącznie dane pacjentów leczonych w ramach badania MURANO (z wykluczeniem 7 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do ramienia BR, lecz nie otrzymali leczenia ani bendamustyną ani rytuksymabem), ponieważ na podstawie tych danych wyznaczono efektywność interwencji. Wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Charakterystyka populacji – wartości uwzględnione w analizie

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

#### Średnia powierzchnia ciała

Średnia powierzchnia ciała pacjentów z populacji docelowej w ramach analizy podstawowej została zaczerpnięta z modelu oryginalnego na podstawie danych pacjentów z badania MURANO [1]. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość oszacowaną w ramach analizy wpływu na budżet na podstawie danych GUS [6].

Otrzymane wartości wykorzystane w obliczeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	■	Model oryginalny [1]
Analiza wrażliwości	1,85	GUS [6]

### 3.2. Śmiertelność naturalna

W modelu zastosowano korektę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji o śmiertelność naturalną (patrz rozdz. 4.1). Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych

na stronie GUS tablic trwania życia na lata 1990–2018 [14]. Odnalezione dane liczbowe zamieszczono w aneksie A.5 (Tabela 52).

### 3.3. Efektywność interwencji

#### 3.3.1. Wprowadzenie

Efektywność VEN+RTX i BR w zakresie krzywych OS i PFS zaczerpnięto z modelu oryginalnego, gdzie analiza przeżycia bazowała na danych surowych pacjentów z badania MURANO. Jako że dane w modelu oryginalnym obejmują punkt odcięcia z 2018 roku, przeprowadzono walidację uwzględnionych krzywych względem danych najbardziej aktualnych, uwzględniających punkt odcięcia z roku 2019.

W przypadku pozostałych schematów leczenia (również tych wykorzystanych w analizie wpływu na budżet – FCR, VEN) ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie przeprowadzono niezależną analizę dla każdej z uwzględnionych interwencji (IBR, VEN, FCR), bazując na opublikowanych danych w postaci graficznej. W pierwszej kolejności dane zdigitalizowano do postaci numerycznej. Następnie, przy wykorzystaniu algorytmu przedstawionego w publikacji Guyot 2012 [15], odtworzono dane pacjenckie dla poszczególnych krzywych. W kolejnym kroku przeprowadzono ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera do postaci parametrycznych. Zgodnie z wytycznymi NICE w zakresie przeprowadzania parametryzacji krzywych przeżycia (Latimer 2013 [16]), krzywe przeżycia dla interwencji i komparatorów powinny pochodzić z tej samej rodziny. W konsekwencji obliczenia przeprowadzono jedynie przy uwzględnieniu parametryzacji zgodnej z rozkładem prawdopodobieństwa uwzględnionym dla modelowania krzywych w ramieniu VEN+RTX.

Digitalizację krzywych opublikowanych w postaci graficznej przeprowadzono przy zastosowaniu programu CurveSnap v1.1. Wyznaczenie krzywych Kaplana-Meiera przeprowadzono w środowisku R. Krzywe parametryczne wyznaczono w środowisku R przy zastosowaniu pakietu *flexsurv*. Jako że dla schematu FCR, wyznaczona w modelu oryginalnym krzywa modelowana indywidualnie, bazowała na danych z publikacji Badoux 2011 (jak w niniejszej analizie), dla tej interwencji parametry w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z danymi z modelu oryginalnego.

W modelu oryginalnym do ekstrapolacji krzywych przeżycia uwzględniono następujące rozkłady prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma oraz uogólniony gamma. Analogicznie jak w przypadku danych dla komparatorów, krzywe parametryczne dopasowano do indywidualnych danych pacjentów o czasie do zdarzenia metodą największej wiarygodności dla danych cenzorowanych w środowisku R.

W dalszej części przedstawiony zostanie schemat przeprowadzonego wnioskowania oraz jego główne założenia. W kolejnych podrozdziałach opisane zostaną modele finalnie wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości. Modele rozważane, ale odrzucone na kolejnych etapach

wnioskowania zaprezentowane są bardziej szczegółowo w raporcie technicznym dołączonym do modelu oryginalnego [1].

### 3.3.2. Krzywe OS i PFS – VEN+RTX, BR

#### Model oryginalny (data cut-off lipiec 2018)

W modelu oryginalnym w celu oszacowania efektywności interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego dokonano dopasowania modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów. Dane uwzględnione w analizie bazują na wynikach badania MURANO w punkcie odcięcia lipiec 2018. W przeprowadzonej analizie rozważono szereg modeli parametrycznych (szczegółowy opis przeprowadzonych obliczeń oraz testowanych modeli przedstawiono w dokumencie źródłowym). Finalnie w analizie podstawowej uwzględniono dane modelowane zgodnie z modelem zależnym, uwzględniającym zależność krzywych dla VEN+RTX i BR, zależność krzywych OS i PFS oraz zmianę efektywności w zależności od statusu del17p/mTP53 oraz linii leczenia (w opisie modelu oryginalnego jest to model 3). Zastosowany model charakteryzuje się następującą zależnością:

$$S(t) = age + txln + del + tx + endpoint + tx * txln + endpoint * tx + endpoint * del + endpoint * txln$$

Najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzował się rozkład Weibulla, który został uwzględniony w obliczeniach. Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu rozkładu gamma uogólnionego i gamma, jako kolejnych najlepiej dopasowanych parametryzacji. Poniżej przedstawiono dane zastosowane w obliczeniach.

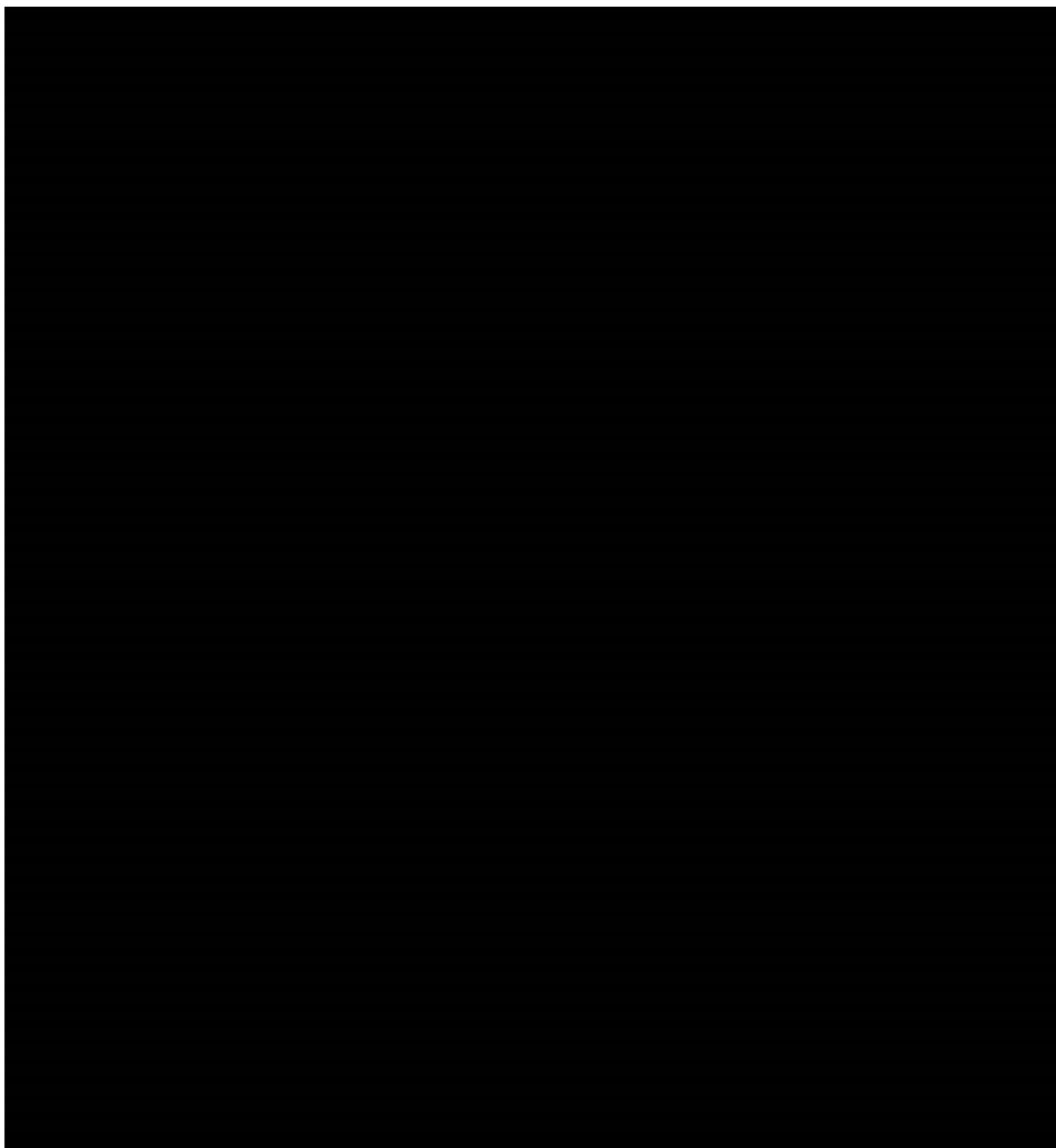
Tabela 6.  
Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – wyniki dopasowania

Parametr		Weibulla (analiza podstawowa)	Gamma	Uogólniony gamma	
AIC		■	■	■	
BIC		■	■	■	
VEN+RTX PFS	Mediana (lata)	■	■	■	
	Przeżycie (%)	2-letnie	■	■	■
		5-letnie	■	■	■
		10-letnie	■	■	■
		20-letnie	■	■	■

Parametr		Weibulla (analiza podstawowa)	Gamma	Uogólniony gamma	
VEN+RTX OS	Mediana (lata)	■	■	■	
	Przeżycie (%)	2-letnie	■	■	■
		5-letnie	■	■	■
		10-letnie	■	■	■
		20-letnie	■	■	■
BR PFS	Mediana (lata)	■	■	■	
	Przeżycie (%)	2-letnie	■	■	■
		5-letnie	■	■	■
		10-letnie	■	■	■
		20-letnie	■	■	■
BR OS	Mediana (lata)	■	■	■	
	Przeżycie (%)	2-letnie	■	■	■
		5-letnie	■	■	■
		10-letnie	■	■	■
		20-letnie	■	■	■

**Wykres 2.**

**Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – wyniki ekstrapolacji w horyzoncie 20 lat**



Poniżej przedstawiono parametryzację rozkładu Weibulla w trzecim modelu (Tabela 7).

**Tabela 7.**

**Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – parametry rozkładu Weibulla (VEN+RTX vs BR)**

Współczynnik	Wartość średnia	SE
kształt	█	█
skala (wyraz wolny)	█	█
wiek	█	█
txln (≥3)	█	█

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

Wartości współczynników dla czasu liczonego w dniach

Powyższe parametry stosowane są wg następującego wzoru:

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

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

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

**Tabela 8.**  
Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – parametry rozkładu uogólnionego gamma (VEN+RTX vs BR)

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

Wartości współczynników dla czasu liczonego w dniach

Powyższe parametry stosowane są wg następującego wzoru:

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

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

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

**Tabela 9.**  
Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – parametry rozkładu gamma (VEN+RTX vs BR)

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

Wartości współczynników dla czasu liczonego w dniach

Powyższe parametry stosowane są wg następującego wzoru:

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

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

Skuteczność schematu BR w modelu oryginalnym oszacowano na podstawie danych pacjentów z badania MURANO. W badaniu MURANO po niepowodzeniu terapii po progresji BR ok 75% pacjentów stosowało wenetoklaks, ibrutynib lub idelalizyb (patrz analiza wpływu na budżet [6]). W aktualnej praktyce klinicznej w Polsce po niepowodzeniu terapii BR możliwe jest zastosowanie: VEN+RTX lub IBR (u pacjentów z del17p/mTP53). Do oszacowania kosztów terapii kolejnych linii, bazując na danych



z badania MURANO (przy uwzględnieniu dodatkowych założeń wynikających z refundacji leków w Polsce) przyjęto, że po niepowodzeniu BR ok. 1/3 pacjentów stosuje leczenie nowszej generacji (droższe i bardziej skuteczne), zaś pozostali pacjenci stosują leczenie tańsze (i mniej skuteczne). Jako że efektywność BR uwzględniona w analizie zakłada większe zużycie innowacyjnych leków po progresji, przyjęcie danych bezpośrednio z badania MURANO stanowi podejście konserwatywne.

### **Aktualne dane MURANO (*data cut-off* 2019)**

Przeprowadzona analiza kliniczna bazuje na danych z punktu odcięcia z roku 2019 (w przeciwieństwie do danych w modelu oryginalnym pochodzących z punktu odcięcia z roku 2018). W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie danych z roku 2018, danych z roku 2019 oraz finalnych krzywych zastosowanych w obliczeniach analizy.

#### **Wykres 3.**

#### **Porównanie danych dla VEN+RTX w różnych punktach odcięcia danych badania MURANO**



**Wykres 4.**  
**Porównanie danych dla BR w różnych punktach odcięcia danych badania MURANO**



Wizualne porównanie krzywych parametrycznych zastosowanych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania MURANO wskazuje na dobre dopasowanie do danych z dłuższego okresu obserwacji. W konsekwencji w ramach niniejszego opracowania odstąpiono od modyfikacji danych w zakresie efektywności VEN+RTX i BR względem danych zastosowanych w modelu oryginalnym (bazujących na punkcie odcięcia z roku 2018).

### 3.3.3. Krzywe OS i PFS – IBR, VEN, FCR

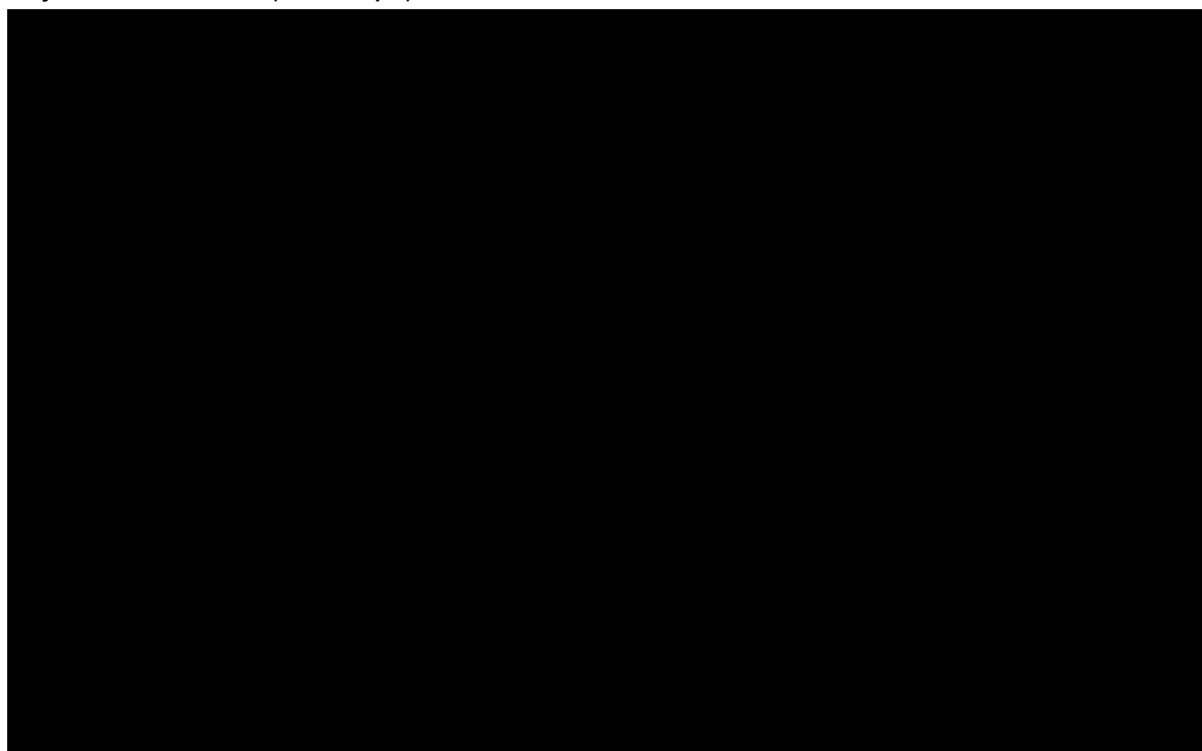
Zgodnie z wytycznymi NICE w zakresie dopasowania modeli parametrycznych [16] (zgodność rozkładu prawdopodobieństwa pomiędzy interwencją badaną i kontrolną) w analizie podstawowej uwzględniono modelowanie łączne PFS i OS przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla, zaś w analizie wrażliwości uwzględniono modelowanie łączne PFS i OS przy zastosowaniu rozkładu gamma i rozkładu gamma uogólnionego. Poniżej przedstawiono finalne dane zastosowane w obliczeniach wraz z ich wizualizacją graficzną.

**Tabela 10.**  
**Krzywe parametryczne OS, PFS – IBR, VEN, FCR**

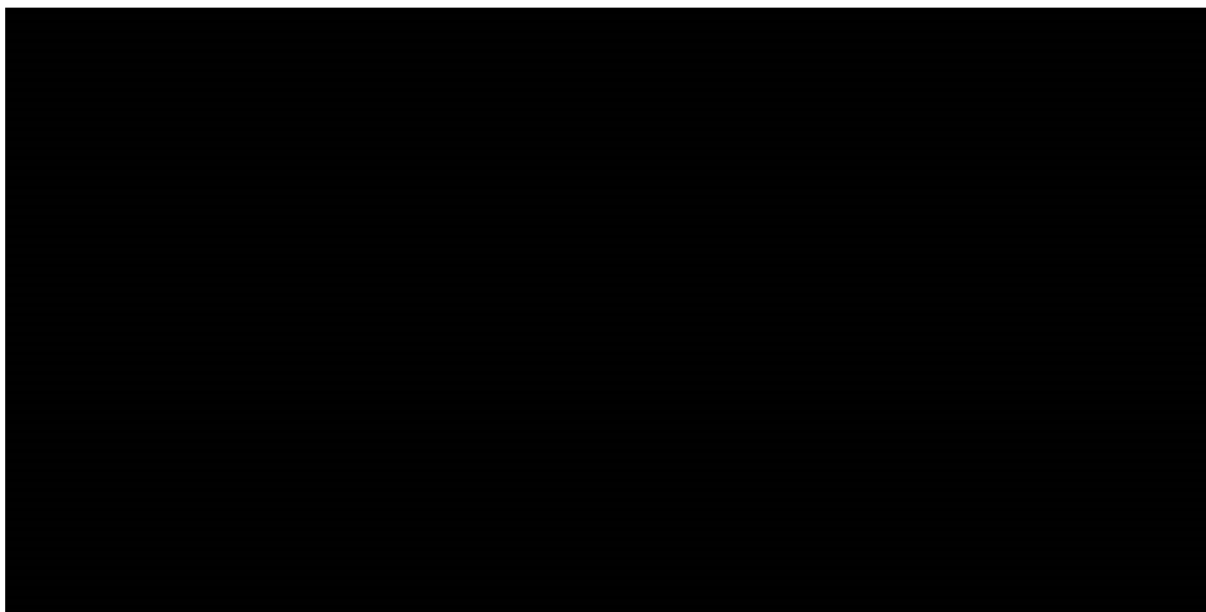
Parametr	IBR	VEN	FCR
<b>Rozkład Weibulla (analiza podstawowa)</b>			
<b>Kształt</b>	■	■	■

Parametr	IBR	VEN	FCR
Skala	██████	██████	██████
Endpoint (PFS)	██████	██████	██████
<b>Rozkład gamma</b>			
Kształt	██████	██████	██████
Skala	██████	██████	██████
Endpoint (PFS)	██████	██████	██████
<b>Rozkład gamma uogólniony</b>			
Kształt	██████	██████	██████
Skala	██████	██████	██████
Q	██████	██████	██████
Endpoint (PFS)	██████	██████	██████

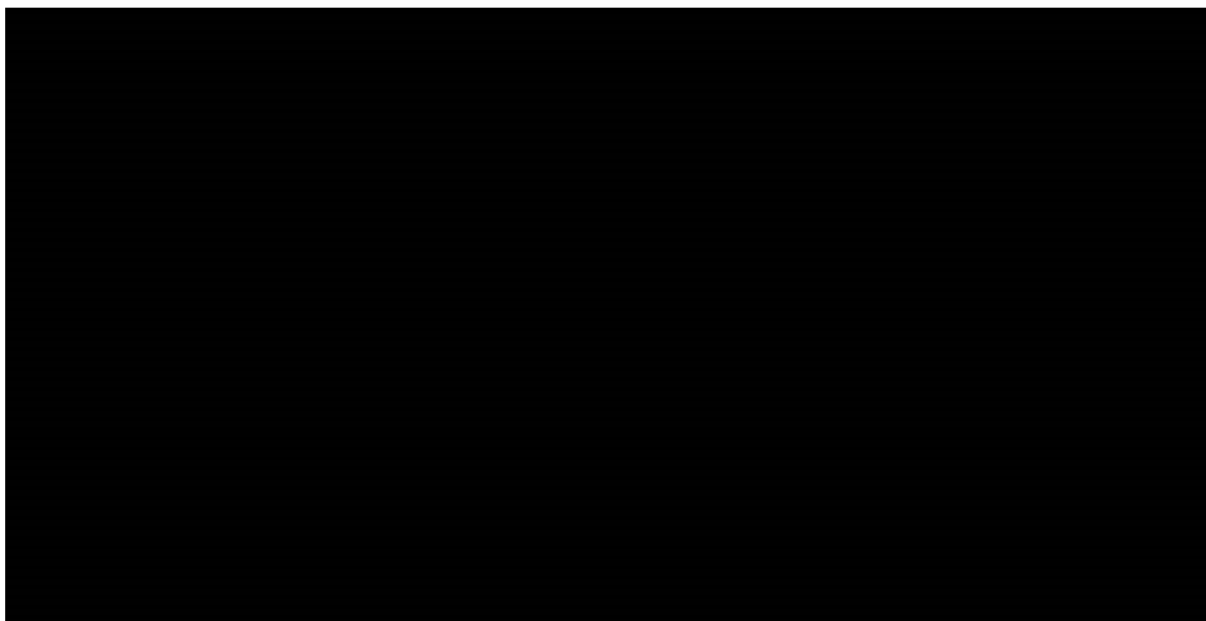
**Wykres 5.**  
**Krzywe OS i PFS dla VEN (monoterapia)**



**Wykres 6.**  
**Krzywe OS i PFS dla IBR**



**Wykres 7.**  
**Krzywe OS i PFS dla FCR**



### **3.3.4. Czas trwania leczenia (ToT)**

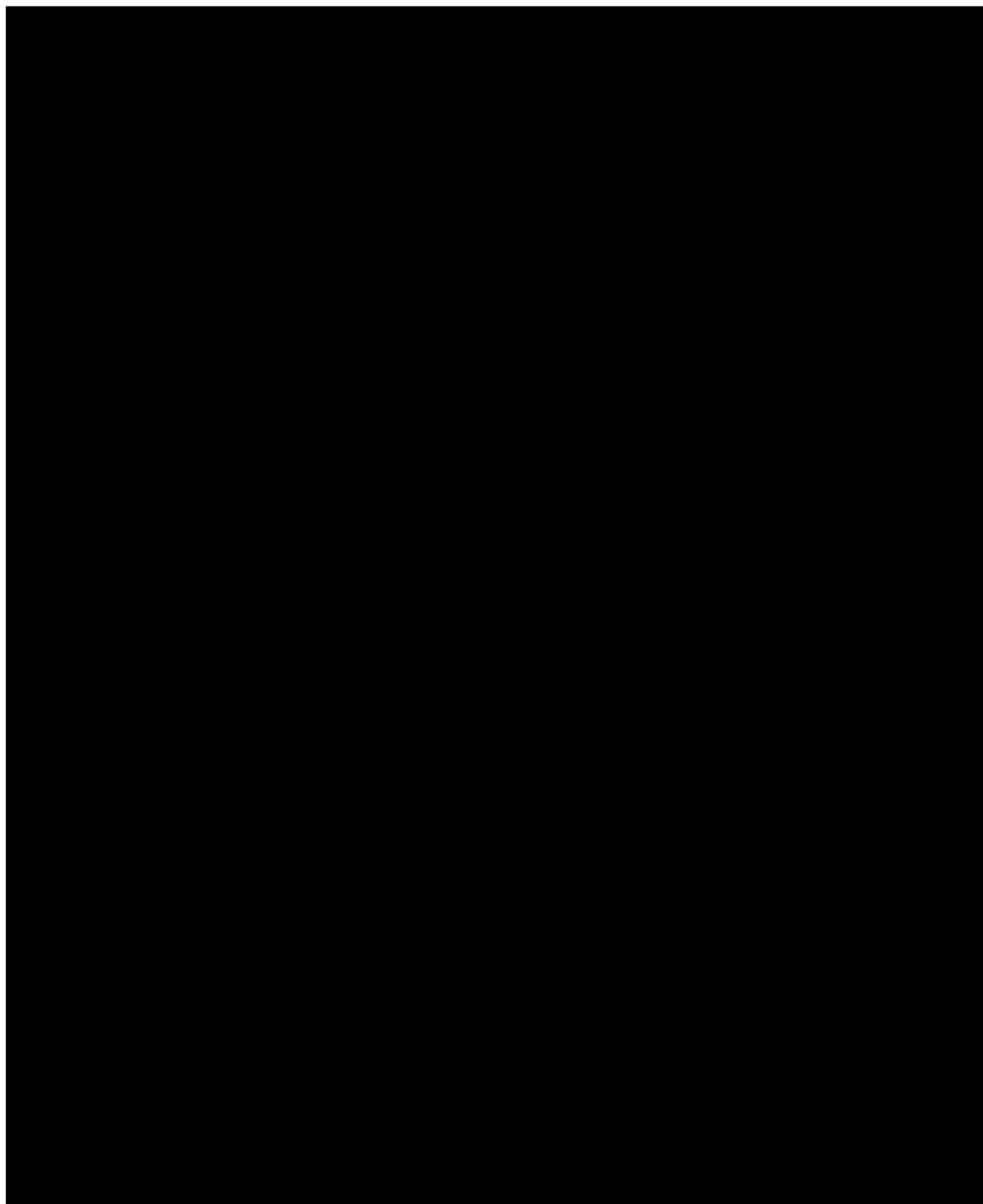
Zgodnie z protokołem badania MURANO terapia VEN+RTX trwała do wystąpienia progresji bądź decyzji pacjenta lub badacza o wycofaniu z leczenia, nie dłużej jednak niż 2 lata. Krzywa Kaplana-Meiera czasu leczenia VEN+RTX jest kompletna w okresie 4-letniej obserwacji, co wynika z planowego ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii wenetoklaksem do 2 lat. Ze względu na występowanie dodatkowych przyczyn zakończenia leczenia (innych niż progresja), krzywa czasu trwania leczenia znajduje się poniżej krzywej przeżycia wolnego od progresji. Jednak zależność ta dla krzywej

Kapłana-Meiera zachowana jest jedynie w ciągu dwóch pierwszych lat terapii, ponieważ w niektórych przypadkach badacze zdecydowali o dłuższym stosowaniu wenetoklaksu niż 2 lata [1]. W związku z powyższym, modelowanie krzywej ToT w oparciu o czas trwania leczenia zaobserwowany w badaniu MURANO może skutkować oszacowaniem długości terapii, które nie odzwierciedla praktyki klinicznej. Wobec tego rozważono modelowanie w oparciu o krzywą PFS z uwzględnieniem 2-letniego ograniczenia czasowego. Oszacowanie takie maksymalizuje czas trwania terapii w okresie dwóch pierwszych lat, co jest podejściem konserwatywnym, natomiast zachowuje 2-letni czas trwania terapii. W analizie podstawowej przyjęto modelowanie w oparciu o krzywą PFS (z ograniczeniem do 2 lat). Poniżej zestawiono na wykresie zaobserwowany oraz modelowany czas trwania leczenia wenetoklaksem (Wykres 8).

W przypadku terapii IBR i VEN nie jest zdefiniowany maksymalny czas trwania terapii. Modelowanie czasu trwania terapii w tym przypadku odbywa się zgodnie z krzywymi czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla BR i FCR czas trwania terapii modelowany jest również zgodnie z krzywą przeżycia wolnego od progresji przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania terapii wynoszącego 6 cykli (cykl długości 4 tygodnie).

**Wykres 8.**

**Czas trwania leczenia VEN+RTX oraz BR – obserwowany w badaniu MURANO oraz modelowany w oparciu o PFS**



### **3.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)**

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej [3] uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów stosujących

dowolną z rozważanych interwencji. Wartości przyjęto na podstawie wyników zaprezentowanych w analizie klinicznej oraz danych przedstawionych w modelu oryginalnym (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości na podstawie danych z analizy klinicznej [3]

Zdarzenie niepożądane	VEN+RTX (N=194)	BR (N=188)	FCR (N=284)	IBR (N=195)	VEN (N=91)
Neutropenia	████	████	████	████	████
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	████	████			
Anemia	████	████	████	████	████
Trombocytopenia	████	████	████	████	████
Gorączka neutropeniczna	████	████			
Zapalenie płuc	████	████		████	
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	████	████			
Zmniejszona liczba limfocytów					████
Zmniejszona liczba białych krwinek					████

**Tabela 12.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości z modelu oryginalnego

Zdarzenie niepożądane	VEN+RTX	BR	FCR	IBR	VEN
Neutropenia	████	████	████	████	████
Infekcje i zakażenia pasożytnicze					
Anemia	████	████	████	████	████
Trombocytopenia	████	████	████	████	████
Gorączka neutropeniczna	████	████			████
Zapalenie płuc	████	████		████	████
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	████	████			
Zmniejszona liczba limfocytów					
Zmniejszona liczba białych krwinek					

Dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla VEN+RTX oraz schematu BR zarówno w analizie klinicznej jak i modelu oryginalnym pochodzą z badania MURANO. W przypadku niektórych zdarzeń występowały nieznaczące różnice pomiędzy wartościami otrzymanymi na podstawie danych z analizy klinicznej oraz wartościami raportowanymi w modelu oryginalnym. W przypadku rozbieżności w analizie podstawowej w ramieniu VEN+RTX przyjęto wartości z modelu oryginalnego,

natomiast w ramieniu BR niższą z porównywanych wartości. W przypadku pozostałych schematów (FCR, IBR, VEN) podobnie jak dla schematu BR w obliczeniach wykorzystano niższe z porównywanych wartości. W modelu oryginalnym w obliczeniach nie uwzględniono częstości występowania infekcji i zakażeń pasożytniczych, zmniejszonej liczby limfocytów oraz zmniejszonej liczby białych krwinek. Tymczasem z danych zaprezentowanych w analizie klinicznej wynika, że infekcje i zakażenia pasożytnicze wystąpiły u około [REDACTED] otrzymujących odpowiednio VEN + RTX i BR., natomiast zmniejszoną liczbę limfocytów i zmniejszoną liczbę białych krwinek odnotowano u około [REDACTED] pacjentów leczonych z zastosowaniem VEN w monoterapii. Zgodnie z przyjętą metodyką zdarzenia te zostały uwzględnione w analizie, a częstość występowania tych zdarzeń określono w oparciu o dane z analizy klinicznej (Tabela 11).

Finalne zestawy wartości wybranych do analizy zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości wykorzystane w obliczeniach

Zdarzenie niepożądane	VEN+RTX	BR	FCR	IBR	VEN
Neutropenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	[REDACTED]	[REDACTED]			
Anemia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trombocytopenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gorączka neutropeniczna	[REDACTED]	[REDACTED]			
Zapalenie płuc	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	[REDACTED]	[REDACTED]			
Zmniejszona liczba limfocytów					[REDACTED]
Zmniejszona liczba białych krwinek					[REDACTED]

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

## 3.5. Użyteczności stanów zdrowia

### 3.5.1. Wprowadzenie

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku przeprowadzonego



przeglądu systematycznego do etapu analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje, w których odnotowano wartości użyteczności odpowiednie do stanów rozważanych w modelu (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie po progresji choroby) a także wartości obniżenia użyteczności na skutek występowania zdarzeń niepożądanych. W dalszej części rozdziału przeanalizowano szczegółowo odnalezione źródła danych.

W badaniu Kosmas 2015 [17] udział wzięło 100 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Celem badania było wyznaczenie wartości użyteczności dla dziewięciu stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfocytową. Zostały one wyznaczone z wykorzystaniem metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*). W odnalezionym badaniu wartość użyteczności w stanie PFS podczas drugiej linii leczenia (0,55) jest niższa niż wartość użyteczności dla progresji choroby po drugiej linii leczenia (0,59), co jest wynikiem nieodzwierciedlającym podstawowej relacji między rozważanymi stanami (pogorszenie stanu zdrowia po progresji). W związku z tym, wyniki z badania Kosmas 2015 [17] nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

**Tabela 14.**  
**Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Kosmas 2015 [17]**

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

W badaniu Tolley 2013 [11] wartości użyteczności wyznaczono dla 7 stanów zdrowia (6 stanów zdrowia wolnych od progresji choroby uwzględniających odpowiedź na leczenie oraz wystąpienie określonych zdarzeń niepożądanych oraz 1 stan zdrowia związany z wystąpieniem progresji choroby) związanych z przewlekłą białaczką limfocytową. Badanie zostało przeprowadzone na 110 przedstawicielach populacji ogólnej Wielkiej Brytanii w formie wywiadów osobistych a wartości użyteczności wyznaczono metodą TTO. Wszystkie stany zdrowia zostały zdefiniowane tak, aby odzwierciedlać 70-letniego pacjenta w późnym stadium PBL po przebytej jednej lub dwóch liniach leczenia oraz aby uwzględnić wpływ na co najmniej jeden z wymiarów kwestionariusza EQ-5D. Wartości użyteczności w stanie po wystąpieniu progresji choroby są skrajnie niskie i odbiegają od wartości odnotowanych w pozostałych źródłach danych. Ponadto oszacowanie użyteczności stanu zdrowia dla przeżycia wolnego od progresji wymaga uwzględnienia dodatkowo odpowiedzi na leczenie. W związku z tym, danych zawartych w publikacji Tolley 2013 [11] nie wykorzystano w niniejszej analizie. Poniżej przedstawiono wartości użyteczności odnotowane w publikacji Tolley 2013 [11] (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Tolley 2013 [11]**

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

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

W badaniu Beusterien 2010 [10] wyznaczono wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z leczeniem PBL: 4 związane z odpowiedzią na leczenie w ramach I linii leczenia (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, brak odpowiedzi – choroba stabilna oraz progresja choroby), 6 związanych z toksycznością leczenia (wystąpienie nudności, wymiotów, biegunki, anemii, gorączki lub zapalenia płuc) oraz 2 związane z linią leczenia (druga i trzecia leczenia). W badaniu wzięło udział 89 osób wybranych z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii a wartości użyteczności zostały wyznaczone metodą loterii (ang. *standard gamble*).

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

Wartości użyteczności wykorzystane w ramach analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Beusterien 2010 [10]**

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

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

Dodatkowo w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet na stronie AOTMiT odnaleziono:

- analizę ekonomiczną: *Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53* (Zlecenie 107/2019) [18] oraz
- analizę ekonomiczną: *Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez obecności delekcji 17p oraz bez mutacji TP53* (Zlecenie 108/2019) [19].

W opublikowanych dokumentach w ramach analizy podstawowej wykorzystano wartość z badania Beusterien 2010 [10] (publikacja odnaleziona w ramach prac nad niniejszą analizą), natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których uwzględniono wartości z publikacji Ferguson 2008, Hancock 2002 oraz z modelu oryginalnego otrzymanego od Zamawiającego, który jest jednocześnie modelem oryginalnym niniejszej analizy [18, 19]. Szczegółowy opis i charakterystyka źródeł danych wymienionych powyżej znajduje się w odnalezionych dokumentach (Zlecenie 107/2019 oraz Zlecenie 108/2019). Poniżej zamieszczono wartości wykorzystane w ramach scenariuszy dodatkowych w odnalezionych analizach ekonomicznych (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w ramach analiz wrażliwości w analizach opublikowanych na stronie AOTMiT [18, 19]**

Źródło		PFS	PPS
<b>Ferguson 2008</b>	Wartości na podstawie Zlecenia 107/2019 [18] oraz Zlecenia 108/2019 [19]	0,650	0,470
<b>Hancock 2002</b>		0,800	0,600
<b>Model oryginalny</b>		0,80	0,60

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

Wartości użyteczności stanów zdrowia zostały zebrane w ramach badania MURANO z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. Dane potrzebne do wyznaczenia wartości użyteczności stanów zdrowia przed wystąpieniem progresji choroby były zbierane w równych przedziałach czasowych przed wystąpieniem progresji choroby, w chwili wystąpienia progresji choroby jak również jeden raz po wystąpieniu progresji choroby. Dane zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L przeliczono na użyteczności za pomocą zestawu wartości dla populacji Wielkiej Brytanii. Otrzymano wartości użyteczności stanów zdrowia w zakresie od ██████████. W wyniku przeprowadzonych obliczeń otrzymano wysokie wartości użyteczności (wartość średnia w badaniu wyniosła ██████████) [1]. Autorzy oryginalnego modelu otrzymane wartości uznali za mało prawdopodobne w porównaniu z danymi dla populacji Wielkiej Brytanii. W związku z powyższym, kierując się rekomendacjami NICE poczynionymi w ramach oceny analizy CUA wenetoklaksu stosowanego w monoterapii w leczeniu PBL [20], autorzy oryginalnego modelu nie zdecydowali się wykorzystać danych otrzymanych w oparciu o wyniki badania MURANO.

W modelu oryginalnym [1] źródła dla wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z oceny NICE analizy wenetoklaksu stosowanego w monoterapii w leczeniu PBL [20]. W stanie PFS uwzględniono wartość użyteczności (0,748) odnotowaną w analizie idelalazybu w leczeniu PBL [21]. Wartość użyteczności w stanie PPS (0,6) została zaczerpnięta z publikacji Dretzke 2010 [22]. W niniejszej analizie zdecydowano się odstąpić od tego podejścia, ponieważ łączy ono różne źródła danych oraz różne metody pozyskania użyteczności, co nie jest preferowane przez wytyczne HTA [4], założenia te przetestowano w analizie wrażliwości. W obliczeniach wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu zaczerpnięto dane z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania. Zarówno dla stanu przed wystąpieniem progresji choroby, jak i stanu po wystąpieniu progresji choroby przyjęto jedno źródło danych.

Poniżej (Tabela 18) zestawiono wartości użyteczności stanów PFS oraz PPS otrzymane na podstawie publikacji włączonych z przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) oraz niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet.

**Tabela 18.**  
**Zestawienie wszystkich odnalezionych wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS**

Źródło	Metoda pomiaru	PFS	PPS	Uwzględnione w analizie
Muller 2016 [23]	Mapowanie do EQ-5D	0,874	0,848	NIE
Kosmas 2015 [17]	TTO	0,550	0,590	NIE
Tolley 2013 [11]	TTO	0,394 – 0,671	0,214	NIE
Beusterien 2010 [10]	SG	0,710	0,650	TAK
Ferguson 2008 [18, 19]	TTO	0,650	0,470	TAK
Hancock 2002 [18, 19]	Mapowanie	0,800	0,600	TAK
<b>Model oryginalny do zlecenia 107/2019 oraz 108/2019 [18, 19]</b>	-	0,748	0,6	TAK

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia odnotowane w publikacji Beusterien 2010 [10]. Dla stanów PPS przyjęto odpowiednio wartości odnotowane dla pacjentów otrzymujących II oraz III linię leczenia. Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono poniżej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy podstawowej**

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

W ramach scenariuszy dodatkowych uwzględniono wartości wykorzystane w analizach wrażliwości w dokumentach opublikowanych na stronie AOTMiT [18, 19] oraz w modelu oryginalnym. Wszystkie wartości wykorzystane w niniejszej analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy wrażliwości**

Scenariusz	PFS	PPS	Źródło
Analiza podstawowa	0,71	0,65	Beusterien 2010 [10]
Analiza wrażliwości I	0,65	0,47	Ferguson 2008 [18, 19]
Analiza wrażliwości II	0,80	0,60	Hancock 2002 [18, 19]
Analiza wrażliwości III	0,748	0,6	Model oryginalny (NICE TA359 [21], Dretzke 2010 [22])

### 3.5.3. Obniżenie użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione spadki użyteczności stanów zdrowia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących leczenie. Wartości dotyczące spadków użyteczności oraz czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych zaprezentowanych w analizach opublikowanych na stronie AOTMiT:

- analizę ekonomiczną: *Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53* (Zlecenie 107/2019) [18] oraz
- analizę ekonomiczną: *Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez obecności delekcji 17p oraz bez mutacji TP53* (Zlecenie 108/2019) [19].

W odnalezionych dokumentach uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- neutropenię,
- infekcje i zakażenia pasożytnicze,
- anemię,
- trombocytopenię,
- gorączkę neutropeniczną,
- zapalenie płuc oraz
- reakcje nadwrażliwości przy wlewie.

W niniejszej analizie dodatkowo niezbędne było określenie spadków użyteczności oraz czasu trwania zmniejszenia liczby limfocytów oraz zmniejszenia liczby białych krwinek. W analizie przyjęto takie same wartości jak w przypadku trombocytopenii. Wartości wykorzystane w niniejszej analizie dla rozważanych zdarzeń niepożądanych zestawiono poniżej (Tabela 21).

Obniżenie użyteczności dla anemii oraz zapalenia płuc zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2010, z której pochodzą wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej. Wartość dla neutropenii oraz małopłytkowości zaczerpnięto z publikacji Tolley 2013. Z tego samego źródła wykorzystano wartość dla infekcji i zakażenia pasożytniczego. W obliczeniach założono, że ma ona taki sam wpływ na stan zdrowia pacjenta jak ciężka infekcja. Przyjęto również, że gorączka neutropeniczna powinna mieć wyższe obniżenie użyteczności niż neutropenia, wobec czego zastosowano dane dla infekcji. Wartość dotyczącą obniżenia użyteczności oraz czasu trwania reakcji związanych z infuzją leku zaczerpnięto z analizy ekonomicznej Ofatumumabu NICE TA 344 [24].

Czas leczenia każdego z wymienionych zdarzeń niepożądanych, poza reakcją związaną z infuzją, odnaleziono w analizie przeprowadzonej dla idelalazybu NICE TA 359 [21], dla infekcji wraz z zakażeniem

Pasożytniczym założono czas trwania zdarzenia jak dla zapalenia płuc. Zestawienie wartości wykorzystanych w analizie oraz ich źródeł zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie**

Nazwa	Wartość średnia	SE	Czas leczenia (miesiące)	Źródło
Neutropenia	0,163	0,032	0,496	
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	0,195	0,032	0,598	
Anemia	0,09	0,024	0,762	
Trombocytopenia	0,108	0,033	0,762	Zlecenie 107/2019 [18], Zlecenie 108/2019 [19]
Gorączka neutropeniczna	0,195	0,032	0,762	
Zapalenie płuc	0,2	0,025	0,598	
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	0,2	-	0,115	
Zmniejszona liczba limfocytów	0,108	0,033	0,762	Założenie: wartość jak dla trombocytopenii
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,108	0,033	0,762	Założenie: wartość jak dla trombocytopenii

### 3.5.4. Dostosowanie użyteczności do wieku

Kierując się zaleceniami NICE [25], w modelu oryginalnym [1] uwzględniono skorygowanie wartości użyteczności o wiek pacjenta. Powodem takiego postępowania jest rosnąca częstość występowania chorób współtowarzyszących wraz z wiekiem wpływających na jakość życia. W modelu oryginalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Ara 2011 [26]. W niniejszych obliczeniach wykorzystano polskie normy użyteczności z użyciem EQ-5D-3L (Golicki 2015 [12]). Na podstawie wartości użyteczności dla kobiet i mężczyzn z publikacji Golicki 2015 [12] obliczono wspólną wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów ważoną odsetkami kobiet i mężczyzn wykorzystanymi w niniejszym modelu. Współczynnik użyteczności został obliczony jako stosunek użyteczności w danym przedziale wiekowym do użyteczności w bazowym przedziale wiekowym (przedział bazowy rozumiany jest jako przedział zawierający wiek startowy). W modelu istnieje możliwość wyboru współczynnika korygującego zgodnie z normami polskimi (Golicki 2015 [12]) lub na podstawie oryginalnie zaimplementowanych danych brytyjskich (Ara 2011 [26]). W ramach analizy podstawowej uwzględniono polskie normy użyteczności obliczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L. Dane wykorzystane do wyznaczenia współczynników korygujących oraz wyznaczone współczynniki zamieszczono poniżej (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.

Korekta użyteczności ze względu na wiek – normy polskie otrzymane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L (publikacja Golicki 2015 [12] – wartości wykorzystane w analizie podstawowej

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

Tabela 23.

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

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

### 3.6. Koszty

Koszty zostały zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet [6]. W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystane w przeprowadzonych obliczeniach (Tabela 24).

Tabela 24.

Koszty uwzględnione w analizie [zł]

Schemat leczenia		
<b>Koszty leków na 1 mg</b>		
Wenetoklaks		
Rytuksymab - PL	5,66	nd.
Rytuksymab - CTH	5,16	nd.
Bendamustyna	2,34	nd.
Ibrutynib	0,91 zł	nd.
<b>Koszty podania (na cykl)</b>		
VEN+RTX		486,72
BR		1 336,86



Schemat leczenia			
	IBR		0,00
<b>Koszty monitorowania i diagnostyki (na cykl)</b>			
	VEN+RTX – I rok		248,53
	VEN+RTX – II rok i kolejne		83,56
	BR		124,37
	IBR		199,16
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>			
	VEN+RTX		
	BR		
	IBR		
<b>Koszty po progresji (na cykl modelu)*</b>			
Analiza podstawowa	VEN+RTX - delecja		
	VEN+RTX – brak delecji		
	BR		
	IBR		
Analiza wrażliwości 1	VEN+RTX - delecja		
	VEN+RTX – brak delecji		
	BR		
	IBR		
Analiza wrażliwości 2	VEN+RTX - delecja		
	VEN+RTX – brak delecji		
	BR		
	IBR		
<b>Pozostałe koszty</b>			
	Brak aktywnego leczenia (na cykl)		40
	Opieka terminalna (jednorazowo przy zgonie)		6 072,24

\*zawiera koszty leków, podanie leków oraz monitorowanie

## 4. Charakterystyka modelu

### 4.1. Zasada działania

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

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

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

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywej czasu leczenia (ToT). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w poniższej tabeli (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Podział kohorty na poszczególne stany modelu

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

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

Dodatkowo w modelu występuje korekta przeżycia całkowitego 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.

## 4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy**

Arkusz	Charakterystyka
<b>METHODS</b>	Strona tytułowa zawierająca instrukcje dotyczące podstawowego użytkownika modelu oraz panel nawigacji z odnośnikami do poszczególnych sekcji.
<b>Structure</b>	Arkusz przedstawiający podstawowe informacje dotyczące struktury modelu.
<b>GENSETTINGS</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
<b>DrugCosts</b>	Koszty opakowań leków.
<b>CEMSETTINGS</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów ogólnych analizy oraz użyteczności
<b>CEM RESULTS</b>	Zestawienie wyników kosztowych i zdrowotnych w porównaniu z wybranym komparatorem.
<b>CEM SCEN PL</b>	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości z możliwością powtórzenia wyników.
<b>PSA</b>	Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.
<b>T1</b>	Arkusz obliczeniowy VEN+RTX zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów oraz efektów zdrowotnych.
<b>T2</b>	Arkusz obliczeniowy IBR zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów oraz efektów zdrowotnych.
<b>T5</b>	Arkusz obliczeniowy schematu BR zawierający kalkulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem kosztów oraz efektów zdrowotnych.
<b>VEN+RTX</b>	Parametryzacja krzywych PFS, OS wenetoklaksu.
<b>BR</b>	Wartości krzywej PFS i OS schematu BR.
<b>ICE</b>	Wartości krzywych PFS i OS dla IBR.
<b>PH</b>	Definicje zakresów i rozkładów parametrów modelu, obliczenia pomocnicze probabilistycznej analizy wrażliwości.
<b>Mort</b>	Śmiertelność naturalna, definicja interwałów czasowych cykli modelu.
<b>Backbone</b>	Obliczenia pomocnicze: dyskontowanie, dostosowanie użyteczności do wieku.
<b>DrugDosing</b>	Szczegółowe obliczenia kosztów leczenia z uwzględnieniem schematu dawkowania.
<b>AEs</b>	Dane wejściowe dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych.

Arkusz	Charakterystyka
<b>PSAout</b>	Arkusz przechowujący szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz obliczenia pomocnicze.
<b>Parameters</b>	Podsumowanie parametrów modelu wraz z przypisanymi rozkładami prawdopodobieństwa.

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

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

█ *Venetoclax price per package* – umożliwia zmianę kosztów opakowania wenetoklaksu █

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

Arkusz *CEMSETINNGS* zawiera następujące opcje:

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

Należy podkreślić, że w pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość wygenerowania wyników dla całkowitej populacji docelowej oraz w podgrupach pacjentów w zależności od statusu del17p/mTP53. Jako że komparatory uwzględnione w analizie finansowane są w zdefiniowanych podgrupach pacjentów, wyniki analizy wygenerowano w następującej konfiguracji:

- w subpopulacji pacjentów z del17p/mTP53 dla porównania z ibrutynibem,
- w subpopulacji pacjentów bez del17p/mTP53 dla porównania ze schematem BR.

Wyniki w wyróżnionych subpopulacjach różnią się ze względu na zastosowanie modelu przeżycia, w którym status del17p jest zmienną niezależną. W konsekwencji wybór subpopulacji pacjentów wpływa na efektywność VEN+RTX i BR.

## 5. Wyniki

### 5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 analizy podstawowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





### 5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 6. Analiza wrażliwości

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości wraz z przyjętymi wartościami (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Annual discount rate (costs)/ Annual discount rate (outcomes)</i>
H	Horyzont czasowy (30)	4	<i>Time horizon</i>
B	Powierzchnia ciała na podstawie danych z badania MURANO (■)	Na podstawie danych GUS (1,85)	<i>BSA scenario</i>
U1	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Beusterien 2010 (PFS=0,71, PPS=0,65)	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Ferguson 2008 (PFS=0,65, PPS=0,47)	<i>Utility scenario</i>
U2		Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Hancock 2002 (PFS=0,8, PPS=0,6)	
U3		Użyteczności stanów zdrowia jak w modelu oryginalnym (PFS=0,748 z NICE TA359 [21], PPS=0,6 z Dretzke 2010 [22])	
AU1	Użyteczności dostosowane ze względu na wiek na podstawie Golicki 2015	Użyteczności dostosowane na podstawie Ara 2011	<i>Age utility adjustment source</i>
AU2		Brak dostosowania użyteczności ze względu na wiek	<i>Age utility adjustment</i>
S1	Rozkład Weibulla model zależny (model 3) dla interwencji i komparatorów	Rozkład gamma model zależny	<i>Arkusz GEN SETTINGS, C152:D157</i>
S2		Rozkład uogólniony gamma model zależny	
T	Czas trwania leczenia na podstawie krzywych PFS (ograniczonych maksymalną długością terapii)	Czas trwania leczenia zaobserwowany w badaniu MURANO (na podstawie krzywych ToT)	<i>Time on treatment (ToT)</i>
P1	Średni ważony koszt po progresji	Minimalny koszt po progresji	<i>Additional continuous costs (per cycle): Scenario</i>
P2		Maksymalny koszt po progresji	
A	Koszt podania VEN naliczany tylko w I cyklu	Koszt podania VEN naliczany przy każdym zwiększaniu dawki	<i>Admin_scen</i>

## 6.2. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3			Wariant 4	
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
1											
2											

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3			Wariant 4	
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

T	[Redacted]						[Redacted]				[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 6.2.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. Walidacja

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

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

### 7.2. Walidacja konwergencji

Jedyna analiza ekonomiczna odnaleziona w przeszukaniu systematycznym przeprowadzona została w oparciu o model globalny. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia walidacji konwergencji.

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej odnaleziono 3 badania (Fischer 2011 [27], Zelenetz 2017 [28], Fraser 2018 [29]), w których określona została efektywność schematu BR w postaci krzywych OS i PFS. Poniżej przedstawiono porównanie danych z odnalezionych badań.

Tabela 36.  
Zestawienie badań oceniających skuteczność schematu BR

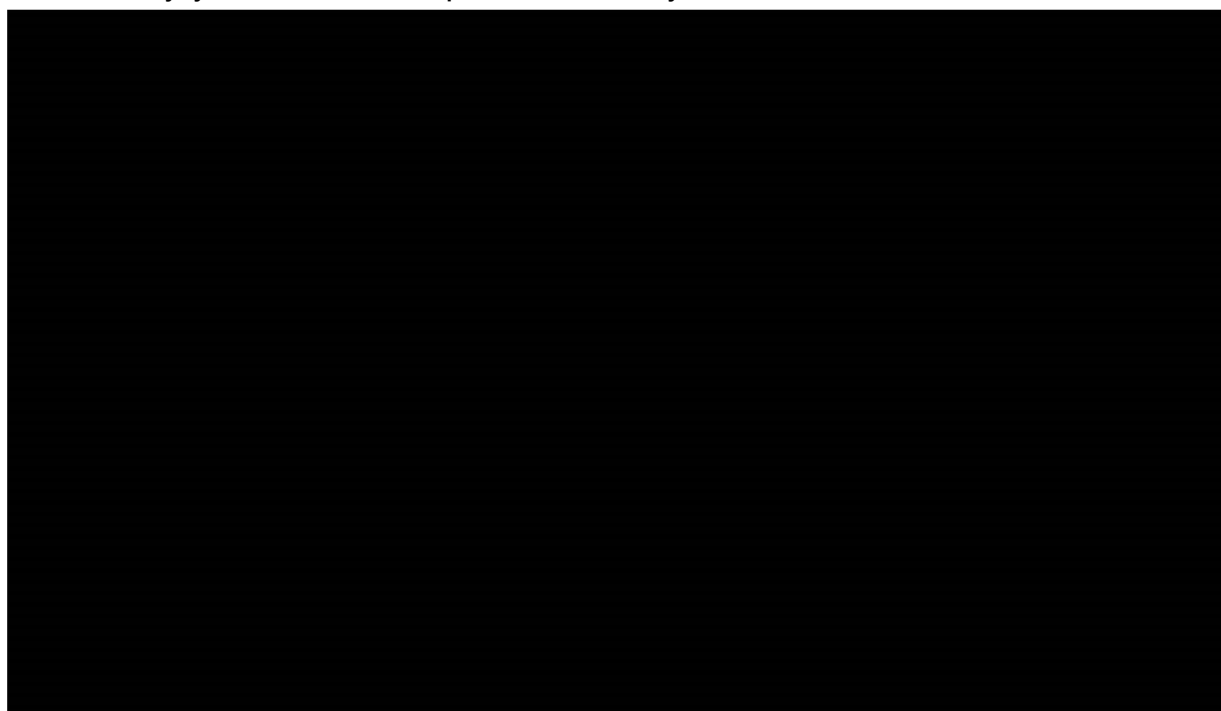
Parametr	Fischer 2011	Zelenetz 2017	Fraser 2018 (HELIOS)	MURANO
<b>Charakterystyka badania</b>	Jednoramienne badanie eksperymentalne oceniające skuteczność schematu BR stosowanego w opornej lub nawrotowej PBL	Badanie RCT porównujące stosowanie schematów IDE+BR oraz BR w opornej lub nawrotowej PBL	Badanie RCT porównujące stosowanie schematów IBR+BR oraz BR w opornej lub nawrotowej PBL (CLL/SLL) u pacjentów bez obecności delecji 17p	
<b>Charakterystyki pacjentów (ramię BR)</b>				
<b>N</b>	78	209	289	
<b>Płeć męska</b>	65,4%	74,6%	65,4%	
<b>Wiek</b>	66,5 (mediana)	64 (mediana)	63 (mediana)	
<b>Delecja 17p</b>	17,9%	Del 17p: 19,1%, Del17p i/lub mTP53: 32,5%	0%	
<b>Linia leczenia</b>	Druga linia: 46,2%	Mediana liczby poprzednich linii leczenia: 2	Druga linia: 47,9%	
<b>ECOG 0</b>	44,0%	-	44,6%	
<b>ECOG 1</b>	53,3%	-	56,4%	

Parametr	Fischer 2011	Zelenetz 2017	Fraser 2018 (HELIOS)	MURANO
<b>ECOG 2</b>	2,7%	-	0%	■
<b>RAI 0–2</b>	-	57,9%	53,9%	■
<b>RAI 3–4</b>	-	42,1%	46,1%	■
<b>Mutacja IGHV</b>	32,9%	17,2%	20,0%	■
<b>Oporność</b>	28,2%	32,5%	-	■
<b>Nawrót</b>	71,8%	67,5%	-	■

ECOG - skala sprawności chorego wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

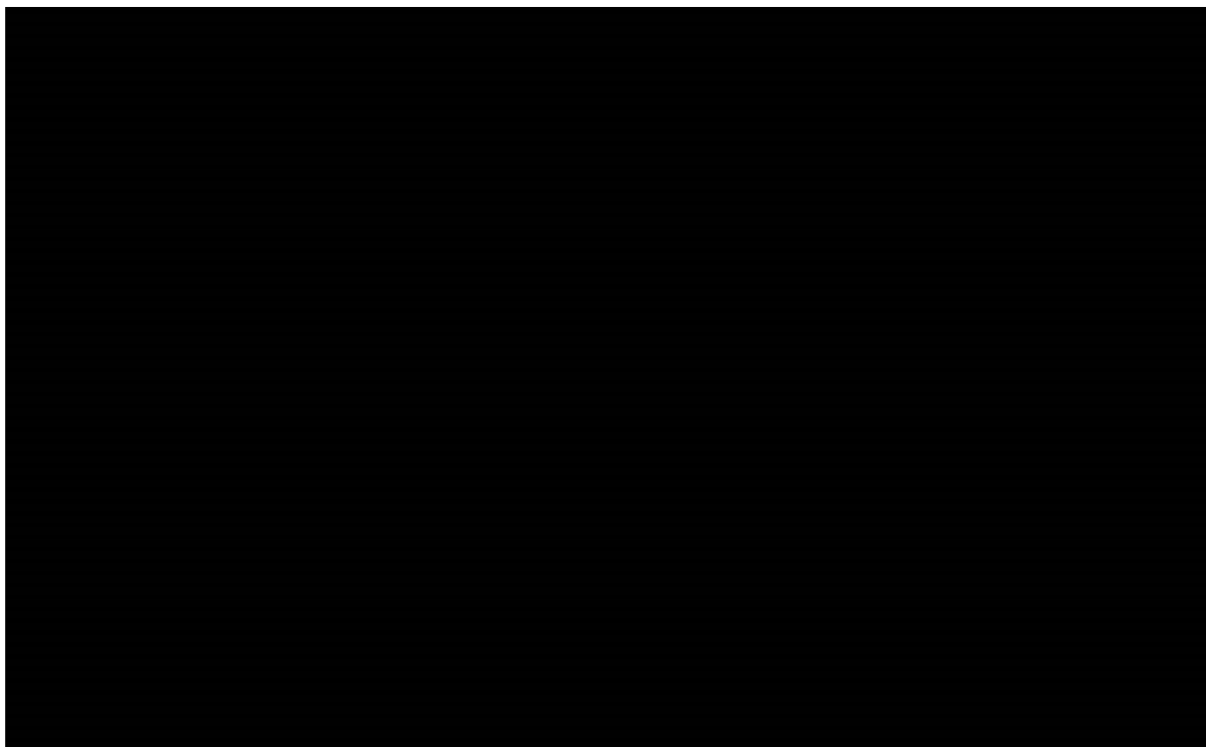
W celu porównania wyników w zakresie przeżycia szczytano oraz zestawiono na wykresie krzywe Kaplana-Meiera pacjentów stosujących BR z poszczególnych publikacji (Wykres 15, Wykres 16).

**Wykres 15.**  
Zestawienie krzywych OS schematu BR na podstawie odnalezionych badań



**Wykres 16.**

**Zestawienie krzywych PFS schematu BR na podstawie badań Fischer 2011, Zelenetz 2017, Fraser 2018 (HELIOS) oraz MURANO (krzywa K-M oraz krzywa modelowana rozkładem Weibulla)**



Powyższe zestawienie pokazuje, że przewidywane przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji na podstawie badania MURANO [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku przeżycia całkowitego różnice w danych mogą wynikać z różnic w rodzaju leczenia kolejnych linii u pacjentów z poszczególnych badań. W przypadku przeżycia wolnego od progresji leczenie kolejnej linii nie ma wpływu na czas do wystąpienia progresji – przeprowadzona walidacja wskazuje, że przyjęte dane dotyczące PFS modelują najwyższe spośród dostępnych przeżycie wolne od progresji choroby dla BR i w konsekwencji podejście to prowadzi do ewentualnego zawyżenia efektów zdrowotnych w ramieniu komparatora.

## 8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[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]

## 9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność uwzględnionych interwencji określono w oparciu o badania włączone do analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią ograniczenia niniejszej analizy.
- Koszty zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet – ograniczenia oszacowania kosztów opisano w raporcie analizy wpływu na budżet.
- W przypadku porównania VEN+RTX z IBR, za analizą kliniczną nie przeprowadzono porównania pośredniego i w modelu wykorzystano bezpośrednie wyniki badań klinicznych (bez dostosowania).
- Efektywność IBR określono w oparciu o dane z badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. Zastosowano przekształcone dane, które pierwotnie opublikowane zostały w postaci graficznego przedstawienia krzywych Kaplana-Meiera.
- Czas trwania leczenia wenetoklaksem określono w oparciu o krzywą PFS ograniczoną do dwóch lat, co maksymalizuje odsetek pacjentów leczonych (w okresie dwóch lat).
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 [11] odnalezionego w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Przyjęto przy tym, że najbardziej odpowiednimi wartościami określającymi stany PFS i PPS w modelu będą wartości użyteczności dla odpowiednio drugiej oraz trzeciej linii leczenia. Natomiast pacjenci w populacji docelowej znajdują się na co najmniej drugiej linii leczenia, wobec czego użyteczność reprezentująca PFS na drugiej linii leczenia i PPS po niepowodzeniu drugiej linii leczenia mogą zawyżać ocenę ich jakości życia. Dodatkowo użyteczność trzeciej linii leczenia reprezentująca stan po progresji drugiej linii leczenia, również może być zawyżona.
- W modelu przyjęto, że koszt opieki terminalnej naliczany jest w cyklu w momencie wystąpienia zgonu. Z uwagi na powyższe założenie oraz niemożność rozróżnienia czy zgon wystąpił u pacjentów przed czy po progresji, pacjenci mają naliczony koszt stanów zdrowia (w trakcie ostatniego cyklu przed zgonem) wraz z kosztem opieki terminalnej. Ze względu na ograniczenia strukturalne modelu nie jest możliwe inne postępowanie.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3. zostało oszacowane na podstawie odsetków pacjentów doświadczających danego zdarzenia, co może zaniżać rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, jeśli pacjenci doświadczają ich kilkakrotnie. Należy jednak zaznaczyć, że przy przyjętej strukturze modelu zdarzenia niepożądane wpływają w stosunkowo niewielkim stopniu na wyniki analizy.

## 10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto® (wenetoklaks, VEN) z rytuksymabem w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Za analizą problemu decyzyjnego komparatory w niniejszej analizie stanowią:

- schemat bendamustyna + rytuksymab, dla którego odnaleziono badanie bezpośrednio porównujące z VEN+RTX,
- ibrutinib dla którego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących z VEN+RTX oraz nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego.

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów użyteczności, gdzie wnioskowanie oparto o wartość współczynnika ICUR dla porównania VEN+RTX z BR oraz współczynników CUR dla porównania z IBR.

Obecnie wenetoklaks z rytuksymabem jest finansowany ze środków publicznych w populacji zawężonej w stosunku wskazania rejestracyjnego i obejmuje pacjentów z:

- PBL bez del17p lub/i mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–1
  - i stwierdzoną opornością PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowanej jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia leczenia)
  - lub stwierdzonym wczesnym nawrotem PBL po 1 linii immunochemioterapii (definiowanym jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia)
- oporną/nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1 [2].

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

Dla IBR skuteczność określono w oparciu o opublikowane w postaci graficznej krzywe Kaplana-Meiera, które zdigitalizowano i następnie, przy zastosowaniu algorytmu Guyot 2012 [15], wyznaczono

oryginalne krzywe Kaplana-Meiera. Na tej podstawie możliwe było dopasowanie modeli parametrycznych, jak dla VEN+RTX i BR. Dla omawianych komparatorów przeprowadzono obliczenia przy zastosowaniu modeli parametrycznych jak dla VEN+RTX, zgodnie z wytycznymi NICE w zakresie przeprowadzania analizy przeżycia do celów modelowania farmakoekonomicznego [16].

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

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

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

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem zamiast schematu BR wiąże się

[REDACTED]

## 11. Bibliografia

1. Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Pharmerit International.
2. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. HTA Consulting (2020).
3. ██████████. Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. HTA Consulting (2020).
4. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (29.1.2018).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
6. ██████████. Analiza wpływu na budżet. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.
7. Munir T, Brown JR, O'Brien S, i in. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2019; 94(12):1353–1363.
8. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, i in. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*. 2018; 19(1):65–75.
9. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, i in. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011; 117(11):3016–3024.
10. Beusterien KM, Davies J, Leach M, i in. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):50.
11. Tolley K, Goad C, Yi Y, i in. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European Journal of Health Economics*. 2013; 14(5):749–759.
12. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2015; 125(1–2):18–26.
13. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WMP20190001040> (24.8.2020).
14. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (26.8.2020).
15. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, i in. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012; 12(1):.
16. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Medical Decision Making*. 2013; 33(6):743–754.
17. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, i in. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leukemia & Lymphoma*. 2015; 56(5):1320–1326.
18. Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53 (Zlecenie 107/2019). [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/107/AW/Venclyxto\\_CUA\\_z\\_del\\_15.04.2019\\_zaczernione.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf).
19. Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53 (Zlecenie 108/2019). [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/108/AW/Venclyxto\\_CUA\\_bez\\_del\\_15.04.2019\\_zaczernione.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_CUA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf).
20. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. NICE 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487> (17.10.2018).
21. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. NICE 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/history> (10.10.2018).

22. Dretzke J, Barton P, Kaambwa B, i in. Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technology Assessment*. 2010; 14(Suppl. 2):
23. Müller D, Fischer K, Kaiser P, i in. Cost-effectiveness of rituximab in addition to fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2016; 57(5):1130–1139.
24. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA344]. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/history> (19.10.2018).
25. Ara R, Wailoo A. *NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models*. London 2011.
26. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011; 14(4):539–545.
27. Fischer K, Cramer P, Busch R, i in. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(26):3559–3566.
28. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, i in. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(3):297–311.
29. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, i in. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2018.;
30. Chacon-Acevedo. Cost-effectiveness of Venetoclax and Rituximab combination therapy versus Ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) in Colombia.

## 12. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie .....	19
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych .....	21
█	█ .....	22
Tabela 4.	Charakterystyka populacji – wartości uwzględnione w analizie .....	26
Tabela 5.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie .....	26
Tabela 6.	Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – wyniki dopasowania .....	28
Tabela 7.	Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – parametry rozkładu Weibulla (VEN+RTX vs BR) .....	30
Tabela 8.	Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – parametry rozkładu uogólnionego gamma (VEN+RTX vs BR) .....	31
Tabela 9.	Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – parametry rozkładu gamma (VEN+RTX vs BR) .....	32
Tabela 10.	Krzywe parametryczne OS, PFS – IBR, VEN, FCR .....	34
Tabela 11.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości na podstawie danych z analizy klinicznej [3] .....	39
Tabela 12.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości z modelu oryginalnego .....	39
Tabela 13.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości wykorzystane w obliczeniach .....	40
Tabela 14.	Wartości użyteczności dla stanów PFS i PPS z badania Kosmas 2015 [17] .....	41
Tabela 15.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Tolley 2013 [11] .....	42
Tabela 16.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Beusterien 2010 [10] .....	43
Tabela 17.	Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w ramach analiz wrażliwości w analizach opublikowanych na stronie AOTMiT [18, 19] .....	44
Tabela 18.	Zestawienie wszystkich odnalezionych wartości użyteczności dla stanów PFS oraz PPS .....	45
Tabela 19.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy podstawowej .....	45
Tabela 20.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w ramach analizy wrażliwości .....	45
Tabela 21.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie .....	47
Tabela 22.	Korekta użyteczności ze względu na wiek – normy polskie otrzymane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L (publikacja Golicki 2015 [12] – wartości wykorzystane w analizie podstawowej .....	48
Tabela 23.	Korekta użyteczności ze względu na wiek – normy brytyjskie wykorzystane w modelu oryginalnym .....	48
Tabela 24.	Koszty uwzględnione w analizie [zł] .....	48
Tabela 25.	Podział kohorty na poszczególne stany modelu .....	50
Tabela 26.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy .....	51
█	█ .....	54
█	█ .....	55
█	█ .....	55
█	█ .....	57
█	█ .....	59
█	█ .....	60
Tabela 33.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	63
█	█ .....	64
█	█ .....	65
Tabela 36.	Zestawienie badań oceniających skuteczność schematu BR .....	68
Tabela 37.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	82

		85
		87
		88
		90
		93
		94
Tabela 44.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące rozważanej interwencji	97
Tabela 45.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem	97
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	98
Tabela 47.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR	99
Tabela 48.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z przewlekłą/oporną PBL	100
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline)	100
Tabela 50.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia	102
Tabela 51.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	106
Tabela 52.	Wartości z tablic trwania życia na lata 1999–2017 [14]	107

## Spis wykresów

Wykres 1.	Struktura modelu – przykładowy przebieg symulacji w czasie	18
Wykres 2.	Model przeżycia dla VEN+RTX i BR – wyniki ekstrapolacji w horyzoncie 20 lat	30
Wykres 3.	Porównanie danych dla VEN+RTX w różnych punktach odcięcia danych badania MURANO	33
Wykres 4.	Porównanie danych dla BR w różnych punktach odcięcia danych badania MURANO	34
Wykres 5.	Krzywe OS i PFS dla VEN (monoterapia)	35
Wykres 6.	Krzywe OS i PFS dla IBR	36
Wykres 7.	Krzywe OS i PFS dla FCR	36
Wykres 8.	Czas trwania leczenia VEN+RTX oraz BR – obserwowany w badaniu MURANO oraz modelowany w oparciu o PFS	38
		58
		59
		60
		61
		62
		62
Wykres 15.	Zestawienie krzywych OS schematu BR na podstawie odnalezionych badań	69
Wykres 16.	Zestawienie krzywych PFS schematu BR na podstawie badań Fischer 2011, Zelenetz 2017, Fraser 2018 (HELIOS) oraz MURANO (krzywa K-M oraz krzywa modelowana rozkładem Weibulla)	70
		88
		89
		90
		91



[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	92

### Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej lub odpornej PBL.....	99
Rysunek 2. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z nawrotową lub oporną PBL .....	101

## 13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tabela 37.**

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 26)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 54)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.3 (str. 58)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1 (str. 96)
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
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
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 (...)	Tabela 4–Tabela 24
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
<b>§ 5.3</b>	
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
<b>§ 5.4</b>	
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
<b>§ 5.5</b>	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>
<b>§ 5.7</b>	
<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>	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.2.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</li> </ol>	Tabela 33
<ol style="list-style-type: none"> <li>2. uzasadnienie zakresów zmienności</li> </ol>	Rozdz. 3
<ol style="list-style-type: none"> <li>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</li> </ol>	Rozdz. 5.3, rozdz. 6.2
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</li> </ol>	Rozdz. 2.5, rozdz. 5
<ol style="list-style-type: none"> <li>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</li> </ol>	
<b>§ 5.11</b>	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
<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>	Rozdz. A.2.1 Rozdz. A.2.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

## Aneks A.

### Wyniki

#### A.1.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

	Wzrost	Ciężar ciała
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

### A.1.2.1 Porównanie VEN+RTX vs BR

[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]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3			Wariant 4		
Opis	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
1												
2												

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3			Wariant 4		
Opis	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												

	Wariant 1						Wariant 2				Wariant 3	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1												
2												
3												
4												
5												
6												

### A.1.3.3 Podsumowanie

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

## A.2. Strategie wyszukiwania

### A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed, zaktualizowanego w stosunku do analizy przeprowadzonej w roku 2018. Odnalezione doniesienia naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów. Do



kolejnej fazy weryfikacji włączono tylko te publikacje, które spełniały przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w niniejszym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące rozważanej interwencji**

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

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wraz z liczbą odnalezionych pozycji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia	332 483
#2	leukem*	335 261
#3	leucaemia	68
#4	leucaem*	151
#5	leukaemia	332 483
#6	leukaem*	40 895
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	347 830
#8	lymphocytic	728 373
#9	#7 AND #8	72 129
#10	chronic	1 419 351
#11	#9 AND #10	30 512
#12	CLL	15 379
#13	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	16 214
#14	(#11 OR #12 OR #13)	32 679
#15	(Search economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis)	1 130 777
#16	model	3 856 938
#17	venetoclax	1032
#18	(#14 AND (#15 OR #16) AND #17)	54

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#19	Filters: from 2018/10/01	25
<b>Data przeszukania: 31.07.2020</b>		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed dla przyjętej w niniejszej analizie interwencji odnaleziono 25 pozycji. Wszystkie zostały odrzucone na etapie analizy tytułów i abstraktów.

Dodatkowo pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, przeszukano bazę Cochrane. Wykorzystaną strategię przeszukania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia or leukem* or leucaemia or leucaem* or leukaemia or leukaem*	14 819
#2	lymphocytic and #1	1941
#3	#2 and chronic	1611
#4	#3 or CLL or "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"	1916
#5	(Search economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or cost benefit or cost-consequences or cost consequences or cost-minimisation or cost minimization or cost minimization or cost-minimization or cost-effectiveness or cost effectiveness or cost-utility or cost utility or cost analysis) or Model	137 879
#6	venetoclax	219
#7	#4 and #5 and #6	17
#8	Filters: from 2018/10/01	9
<b>Data przeszukania: 12.08.2020</b>		

W bazie Cochrane zostało odnalezionych 9 pozycji. Żadna z nich nie została uwzględniona w dalszej analizie.

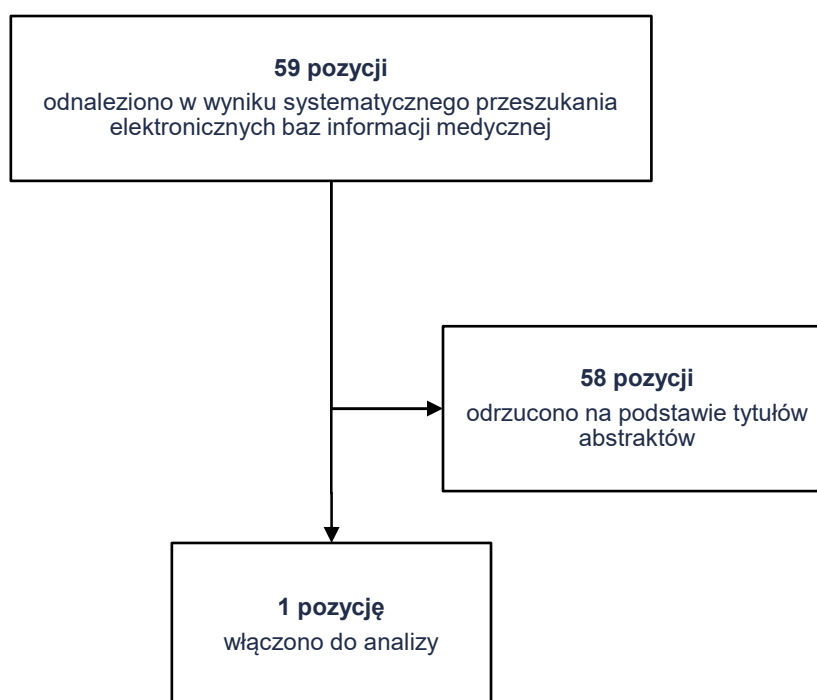
Ponadto przeprowadzono przeszukiwanie na stronach NICE, AOTMiT oraz ISPOR (Tabela 47), gdzie odnaleziono 25 pozycji. Do dalszej analizy została włączona 1 pozycja (Chacon-Acevedo 2020).

**Tabela 47.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	venetoclax	9	3	13
<b>Data przeszukania: 12.08.2020</b>				

Łącznie odnaleziono 59 publikacji, z czego 58 zostało odrzuconych na podstawie tytułów i abstraktów. Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 1).

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



## A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfatyczną dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline). Uwzględniono również analizy ekonomiczne, w którym możliwe było ustalenie pierwotnego źródła odnotowanych wartości użyteczności. Szczegółowe kryteria

włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 48, Tabela 49),

**Tabela 48.**

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

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

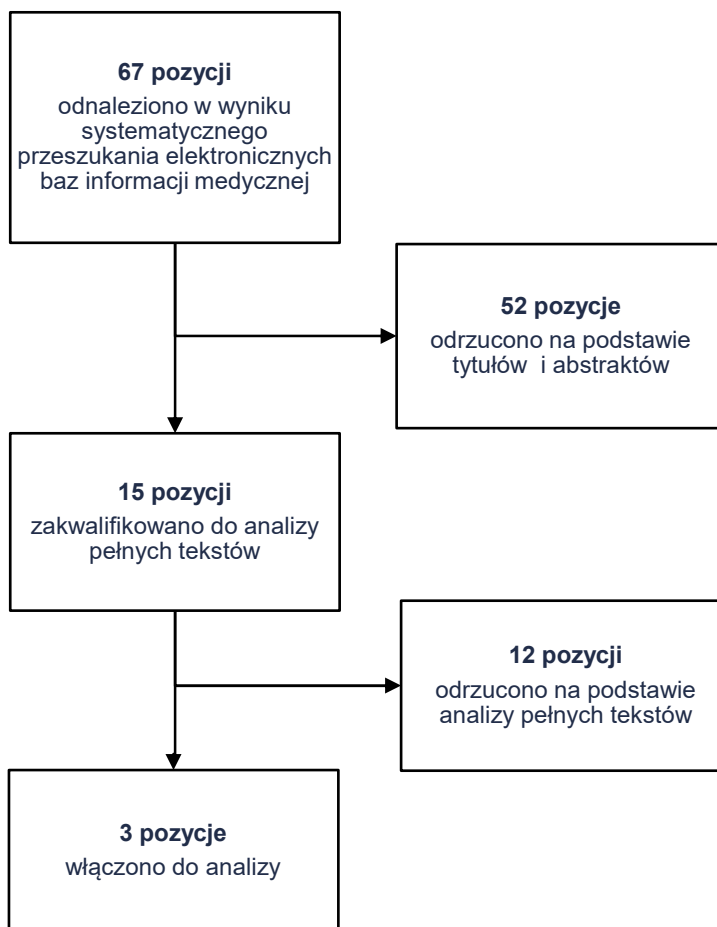
**Tabela 49.**

**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline)**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*	347 920
#2	lymphocytic	728 558
#3	chronic	1 419 904
#4	#1 AND #2 AND #3	30 522
#5	CLL	15 383
#6	#4 OR #5	32 688
#7	SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D	100 290
#8	#6 AND #7	67
<b>Data przeszukania: 03.08.2020</b>		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 67 publikacji, które spełniały przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 52 publikacje. Spośród 15 pełnych tekstów włączonych do dalszej analizy zakwalifikowano 3 publikacje. Poniżej zaprezentowano schemat publikacji włączonych do analizy (Rysunek 2).

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



Charakterystykę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
**Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia**

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

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Tolley 2013 [11]	110 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (50% mężczyzn, 41% w wieku 31–50)	<i>Time Trade Off</i>	Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie	0,671 (0,627; 0,715)	0,236
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + trombocytopenia	0,563 (0,516; 0,610)	0,108
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + neutropenia bez infekcji	0,508 (0,464; 0,551)	0,163
			Stan wolny od progresji z odpowiedzią na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,476 (0,432; 0,519)	0,195
			Stan wolny od progresji bez odpowiedzi na leczenie	0,394 (0,353; 0,435)	0,219
			Stan wolny od progresji bez odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja płucna	0,333 (0,294; 0,372)	0,061
			Progresja choroby	0,214 (0,180; 0,247)	0,180

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (CI95%)	Odchylenie standardowe
Beusterien 2010 [10]	n=89 przedstawiciele populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (Anglicy n=59, Szkoci n=30)	<i>Standard Gamble</i>	Całkowita odpowiedź	0,91	0,11
			Częściowa odpowiedź	0,84	0,14
			Brak zmiany	0,78	0,14
			Druga linia leczenia	0,71	0,17
			Brak zmiany + anemia (zdarzenie 3, - 4, stopnia)	0,69	0,18
			Stan po progresji	0,68	0,2
			Brak zmiany + gorączka (zdarzenie 3, - 4, stopnia)	0,67	0,17
			Trzecia linia leczenia	0,65	0,22
			Brak zmiany + zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (zdarzenie 3, - 4, stopnia)	0,58	0,19



### **A.3. Parametry modelu**

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

## A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 51.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Stopa dyskontowa	Wyniki
Cacon-Acevedo 2020 [30]	Pacjenci z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową	VEN+RTX vs IBR	PartSA ( <i>Partitioned Survival Model</i> )	30 lat	Kolumbia	Koszty i efekty zdrowotne: 5%	VEN+RTX: QALY: 4,45 LY: 6,34 IBR: QALY: 3,03 LY: 4,09 Wyniki inkrementalne: QALY: 1,42, LY: 2,25 ICER (QALY): - \$210 581 079 ICER (LY): - \$132 900 059

## A.5. Śmiertelność naturalna

Tabela 52.  
Wartości z tablic trwania życia na lata 1999–2017 [14]

Wiek	Mężczyźni						Kobiety					
	x	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	lx	qx	dx	Lx	Tx
0	100000	0,00421	421	99790	7384643	73,85	100000	0,00353	353	99824	8167929	81,68
1	99579	0,00026	25	99567	7284854	73,16	99647	0,00020	20	99637	8068106	80,97
2	99554	0,00019	19	99545	7185287	72,17	99627	0,00016	15	99620	7968469	79,98
3	99535	0,00013	13	99529	7085743	71,19	99612	0,00012	12	99606	7868849	78,99
4	99522	0,00010	10	99517	6986214	70,20	99600	0,00010	10	99595	7769243	78,00
5	99512	0,00009	8	99508	6886697	69,20	99590	0,00008	9	99586	7669648	77,01
6	99504	0,00009	9	99500	6787189	68,21	99581	0,00008	7	99578	7570063	76,02
7	99495	0,00010	9	99491	6687690	67,22	99574	0,00007	8	99570	7470485	75,02
8	99486	0,00010	11	99481	6588199	66,22	99566	0,00007	7	99563	7370915	74,03
9	99475	0,00011	11	99470	6488719	65,23	99559	0,00008	8	99555	7271353	73,04
10	99464	0,00011	11	99459	6389249	64,24	99551	0,00009	10	99546	7171798	72,04
11	99453	0,00012	12	99447	6289791	63,24	99541	0,00011	11	99536	7072252	71,05
12	99441	0,00014	13	99435	6190344	62,25	99530	0,00013	12	99524	6972716	70,06
13	99428	0,00017	17	99420	6090909	61,26	99518	0,00014	14	99511	6873192	69,06
14	99411	0,00021	21	99401	5991490	60,27	99504	0,00015	15	99497	6773681	68,07
15	99390	0,00027	27	99377	5892089	59,28	99489	0,00017	17	99481	6674185	67,08
16	99363	0,00036	37	99345	5792713	58,30	99472	0,00020	20	99462	6574704	66,10
17	99326	0,00048	47	99303	5693368	57,32	99452	0,00023	23	99441	6475242	65,11
18	99279	0,00061	61	99249	5594066	56,35	99429	0,00027	27	99416	6375802	64,12
19	99218	0,00073	73	99182	5494817	55,38	99402	0,00028	28	99388	6276386	63,14
20	99145	0,00082	81	99105	5395636	54,42	99374	0,00028	28	99360	6176998	62,16
21	99064	0,00087	87	99021	5296531	53,47	99346	0,00027	26	99333	6077638	61,18
22	98977	0,00089	88	98933	5197511	52,51	99320	0,00025	25	99308	5978305	60,19
23	98889	0,00091	90	98844	5098578	51,56	99295	0,00024	23	99284	5878998	59,21
24	98799	0,00093	92	98753	4999734	50,61	99272	0,00023	23	99261	5779714	58,22
25	98707	0,00096	95	98660	4900981	49,65	99249	0,00025	25	99237	5680454	57,23
26	98612	0,00101	100	98562	4802321	48,70	99224	0,00026	26	99211	5581217	56,25
27	98512	0,00105	104	98460	4703759	47,75	99198	0,00028	27	99185	5482006	55,26
28	98408	0,00112	109	98354	4605299	46,80	99171	0,00029	29	99157	5382822	54,28
29	98299	0,00119	117	98241	4506946	45,85	99142	0,00031	30	99127	5283665	53,29
30	98182	0,00126	124	98120	4408705	44,90	99112	0,00033	33	99096	5184538	52,31
31	98058	0,00134	132	97992	4310585	43,96	99079	0,00035	34	99062	5085443	51,33

Wiek	Mężczyźni						Kobiety					
	x	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	lx	qx	dx	Lx	Tx
32	97926	0,00141	138	97857	4212593	43,02	99045	0,00038	38	99026	4986381	50,34
33	97788	0,00148	145	97716	4114736	42,08	99007	0,00042	42	98986	4887355	49,36
34	97643	0,00157	153	97567	4017021	41,14	98965	0,00046	45	98943	4788369	48,38
35	97490	0,00167	163	97409	3919454	40,20	98920	0,00051	50	98895	4689426	47,41
36	97327	0,00181	175	97240	3822046	39,27	98870	0,00056	55	98843	4590531	46,43
37	97152	0,00198	193	97056	3724806	38,34	98815	0,00062	61	98785	4491689	45,46
38	96959	0,00219	212	96853	3627751	37,42	98754	0,00068	68	98720	4392904	44,48
39	96747	0,00242	234	96630	3530898	36,50	98686	0,00075	73	98650	4294184	43,51
40	96513	0,00266	257	96385	3434268	35,58	98613	0,00082	81	98573	4195535	42,55
41	96256	0,00291	280	96116	3337883	34,68	98532	0,00090	88	98488	4096962	41,58
42	95976	0,00315	302	95825	3241767	33,78	98444	0,00100	99	98395	3998474	40,62
43	95674	0,00343	328	95510	3145942	32,88	98345	0,00112	111	98290	3900080	39,66
44	95346	0,00373	356	95168	3050432	31,99	98234	0,00127	124	98172	3801790	38,70
45	94990	0,00408	388	94796	2955264	31,11	98110	0,00143	140	98040	3703618	37,75
46	94602	0,00448	424	94390	2860468	30,24	97970	0,00160	157	97892	3605578	36,80
47	94178	0,00493	465	93946	2766078	29,37	97813	0,00178	174	97726	3507687	35,86
48	93713	0,00541	507	93460	2672133	28,51	97639	0,00197	192	97543	3409961	34,92
49	93206	0,00592	552	92930	2578673	27,67	97447	0,00218	213	97341	3312418	33,99
50	92654	0,00648	600	92354	2485743	26,83	97234	0,00240	233	97118	3215077	33,07
51	92054	0,00710	653	91728	2393389	26,00	97001	0,00264	257	96873	3117960	32,14
52	91401	0,00779	712	91045	2301662	25,18	96744	0,00292	282	96603	3021087	31,23
53	90689	0,00858	778	90300	2210617	24,38	96462	0,00323	312	96306	2924484	30,32
54	89911	0,00947	851	89486	2120317	23,58	96150	0,00360	346	95977	2828178	29,41
55	89060	0,01045	931	88595	2030831	22,80	95804	0,00405	388	95610	2732201	28,52
56	88129	0,01151	1015	87622	1942237	22,04	95416	0,00456	435	95199	2636591	27,63
57	87114	0,01264	1101	86564	1854615	21,29	94981	0,00514	488	94737	2541393	26,76
58	86013	0,01381	1188	85419	1768052	20,56	94493	0,00576	544	94221	2446656	25,89
59	84825	0,01504	1276	84187	1682633	19,84	93949	0,00639	600	93649	2352435	25,04
60	83549	0,01635	1366	82866	1598446	19,13	93349	0,00702	656	93021	2258786	24,20
61	82183	0,01779	1462	81452	1515580	18,44	92693	0,00765	708	92339	2165765	23,36
62	80721	0,01936	1563	79940	1434128	17,77	91985	0,00827	761	91605	2073426	22,54
63	79158	0,02107	1668	78324	1354188	17,11	91224	0,00893	814	90817	1981821	21,72
64	77490	0,02290	1774	76603	1275864	16,46	90410	0,00965	873	89974	1891004	20,92
65	75716	0,02477	1876	74778	1199261	15,84	89537	0,01049	939	89068	1801031	20,11
66	73840	0,02663	1966	72857	1124483	15,23	88598	0,01143	1013	88092	1711963	19,32
67	71874	0,02845	2045	70852	1051626	14,63	87585	0,01248	1093	87039	1623872	18,54

Wiek		Mężczyźni						Kobiety					
x	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	lx	qx	dx	Lx	Tx	ex	
68	69829	0,03025	2112	68773	980775	14,05	86492	0,01365	1181	85902	1536833	17,77	
69	67717	0,03209	2173	66631	912002	13,47	85311	0,01492	1272	84675	1450932	17,01	
70	65544	0,03404	2231	64429	845371	12,90	84039	0,01628	1369	83355	1366257	16,26	
71	63313	0,03623	2295	62166	780943	12,33	82670	0,01776	1468	81936	1282902	15,52	
72	61018	0,03871	2362	59837	718777	11,78	81202	0,01938	1573	80416	1200966	14,79	
73	58656	0,04155	2437	57438	658940	11,23	79629	0,02115	1684	78787	1120551	14,07	
74	56219	0,04476	2516	54961	601503	10,70	77945	0,02312	1803	77044	1041764	13,37	
75	53703	0,04832	2595	52406	546542	10,18	76142	0,02532	1928	75178	964720	12,67	
76	51108	0,05225	2671	49773	494136	9,67	74214	0,02782	2064	73182	889542	11,99	
77	48437	0,05659	2741	47067	444364	9,17	72150	0,03071	2216	71042	816360	11,31	
78	45696	0,06144	2808	44292	397297	8,69	69934	0,03419	2391	68739	745318	10,66	
79	42888	0,06691	2869	41454	353005	8,23	67543	0,03849	2600	66243	676580	10,02	
80	40019	0,07308	2925	38557	311552	7,79	64943	0,04380	2845	63521	610337	9,40	
81	37094	0,07999	2967	35611	272995	7,36	62098	0,05021	3118	60539	546816	8,81	
82	34127	0,08753	2987	32634	237385	6,96	58980	0,05770	3403	57279	486277	8,24	
83	31140	0,09546	2973	29654	204751	6,58	55577	0,06595	3665	53745	428999	7,72	
84	28167	0,10359	2918	26708	175098	6,22	51912	0,07460	3873	49976	375254	7,23	
85	25249	0,11186	2824	23837	148390	5,88	48039	0,08343	4008	46035	325279	6,77	
86	22425	0,12030	2698	21076	124553	5,55	44031	0,09236	4066	41998	279244	6,34	
87	19727	0,12916	2548	18453	103477	5,25	39965	0,10162	4062	37934	237246	5,94	
88	17179	0,13866	2382	15988	85024	4,95	35903	0,11151	4003	33902	199312	5,55	
89	14797	0,14899	2204	13695	69036	4,67	31900	0,12234	3903	29949	165410	5,19	
90	12593	0,16024	2018	11584	55341	4,39	27997	0,13427	3759	26118	135462	4,84	
91	10575	0,17229	1822	9664	43757	4,14	24238	0,14748	3575	22451	109344	4,51	
92	8753	0,18503	1620	7943	34093	3,89	20663	0,16158	3338	18994	86894	4,21	
93	7133	0,19848	1415	6426	26150	3,67	17325	0,17659	3060	15795	67900	3,92	
94	5718	0,21262	1216	5110	19724	3,45	14265	0,19251	2746	12892	52105	3,65	
95	4502	0,22746	1024	3990	14614	3,25	11519	0,20934	2411	10314	39213	3,40	
96	3478	0,24299	845	3056	10624	3,05	9108	0,22707	2068	8074	28899	3,17	
97	2633	0,25922	683	2292	7569	2,87	7040	0,24568	1730	6175	20825	2,96	
98	1950	0,27612	538	1681	5277	2,71	5310	0,26516	1408	4606	14650	2,76	
99	1412	0,29369	415	1205	3596	2,55	3902	0,28547	1114	3345	10044	2,57	
100	997	0,31189	311	842	2392	2,40	2788	0,30658	855	2361	6699	2,40	