

**AESTIMO**

# Analiza Ekonomiczna

**Calquence<sup>®</sup> (akalabrutynib)**

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Wersja 1.35  
Kraków 2021

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.35 – ostatnia aktualizacja dnia 23 lipca 2021 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie .....	10
ANALIZA EKONOMICZNA .....	16
1 Cel analizy.....	17
2 Problem decyzyjny .....	17
2.1 Populacja .....	17
2.2 Oceniana interwencja.....	20
2.3 Komparatory.....	21
2.3.1 Grupa pacjentów wcześniej nieleczonych.....	21
2.3.2 Grupa pacjentów z nawrotową bądź oporną przewlekłą białaczką limfocytową .....	23
2.4 Efekty zdrowotne.....	25
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	26
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	29
3.1 Metodyka.....	29
3.1.1 Cel .....	29
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	29
3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	30
3.2.1 Źródła danych wtórnych.....	30
3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....	31
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	35
4 Metodyka analizy ekonomicznej .....	40
4.1 Strategia analityczna.....	40
4.2 Technika analityczna.....	41
4.3 Perspektywa analizy.....	43
4.4 Horyzont czasowy .....	43
4.5 Długość cyklu modelu .....	44
4.6 Dyskontowanie .....	44
5 Struktura modelu ekonomicznego .....	45
6 Parametry kliniczne modelu.....	49

6.1	Charakterystyka kohorty pacjentów .....	49
6.2	Analiza przeżycia.....	49
6.2.1	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) .....	51
6.2.1.1	Populacja pacjentów ██████████ .....	51
6.2.1.1.1	Akalabrutynib.....	52
6.2.1.1.2	Chlorambucyl + Obinutuzumab .....	55
6.2.1.1.3	Porównanie pośrednie.....	59
6.2.1.2	Populacja pacjentów ██████████ .....	61
6.2.1.2.1	Akalabrutynib.....	61
6.2.1.2.2	Chlorambucyl + Obinutuzumab .....	64
6.2.1.2.3	Porównanie pośrednie.....	67
6.2.2	Krzywe czasu przeżycia po progresji (PPS) .....	68
6.2.2.1.1	Akalabrutynib.....	69
6.2.2.1.2	Komparatory.....	71
6.3	Zdarzenia niepożądane.....	73
7	Użyteczności stanów zdrowia.....	76
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia.....	76
7.1.1	Cel .....	76
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	76
7.1.3	Przegląd użyteczności wykorzystanych w analizach NICE .....	81
7.2	Użyteczności z badania <i>ELEVATE-TN</i> .....	83
7.3	Użyteczności przyjęte w modelu .....	84
7.3.1	Obniżenie użyteczności związane z AEs .....	85
8	Analiza kosztów .....	87
8.1	Koszty lekowe .....	88
8.1.1	Koszty lekowe akalabrutynibu.....	88
8.1.2	Koszty lekowe pozostałych interwencji.....	89
8.2	Koszt administracji i podania leków.....	92
8.3	Koszty diagnostyki oraz monitorowania .....	93
8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	95
8.5	Koszty świadczeń zdrowotnych wynikających z opieki nad chorymi z CLL.....	97
8.6	Koszty leczenia po progresji.....	99

8.7	Koszty opieki końca życia .....	101
9	Model analizy minimalizacji-kosztów (postać oporna bądź nawrotowa CLL) .....	103
10	Walidacja modelu .....	105
10.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	105
10.2	Walidacja konwergencji.....	105
10.3	Walidacja zewnętrzna .....	106
11	Zestawienie parametrów modelu .....	110
11.1	Analiza podstawowa.....	110
11.2	Analiza wrażliwości.....	112
11.2.1	Deterministyczna analiza wrażliwości dla CUA (1L CLL) .....	112
11.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości dla CMA (r/r CLL).....	114
11.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości dla CUA (1L CLL) .....	114
12	Wyniki analizy ekonomicznej .....	116
12.1	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (1L CLL) .....	117
12.1.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	117
12.1.2	Wyniki analizy inkrementalnej .....	121
12.2	Wyniki analizy minimalizacji-kosztów (r/r CLL) .....	124
12.2.1	Zestawienie oszacowań kosztów .....	124
12.2.2	Wyniki analizy inkrementalnej .....	125
12.3	Wyniki analizy progowej.....	126
12.4	Analiza wrażliwości.....	127
12.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości CUA (1L CLL).....	127
12.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	128
12.4.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	135
12.4.1.3	Analiza progowa w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.....	139
12.4.2	Deterministyczna analiza wrażliwości CMA (r/r CLL) .....	141
12.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	141
12.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	142
12.5	Probabilistyczna analiza wrażliwości CUA (1L CLL) .....	142
13	Ograniczenia analizy .....	147
14	Dyskusja .....	150
15	Wnioski końcowe .....	156

---

16	Załączniki.....	158
16.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	158
16.2	Proponowany program lekowy .....	159
16.3	Tablice trwania życia .....	166
16.4	Badanie ELEVATE-TN .....	170
16.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	173
16.4.2	Przeżycie całkowite (OS) .....	173
16.4.3	Czas do zakończenia leczenia.....	173
16.4.4	Zdarzenia niepożądane (AEs).....	174
16.5	Całkowite wyniki analizy wrażliwości.....	175
16.5.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	175
16.5.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	178
16.6	Wykresy rozrzutu dla pozostałych komparatorów (PSA).....	181
16.6.1	Populacja pacjentów z del17p/mTP53.....	181
16.6.2	Populacja pacjentów z umIGHV .....	183
	Spis Tabel .....	185
	Spis Wykresów .....	188
	Piśmiennictwo .....	189

## Wykaz skrótów

1L	Pierwsza linia leczenia (pacjenci wcześniej nieleczeni)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AKA	Akalabrutynib
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BCR	Receptor limfocyту B
bd.	Brak danych
BEN	Bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne
B+R	Schemat immunochemioterapii bendamustyną i rytuksymabem
BSA	Średnia powierzchnia ciała
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (z ang. <i>best supportive care</i> ).
CEA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
CHB	Chlorambucyl
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL; z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
CMA	Analiza minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i> )
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> ).
DGL	Departament Gospodarki Lekami
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
FCR	Schemat immunochemioterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem
GGN	Górna granica normy
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IBR	Ibrutinib
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )

iCTH	Immunochemioterapia
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IDELA	Idelalizyb
IPD	Dane z poziomu pacjenta (z ang. <i>Individual Patient Data</i> )
IRC	Niezależna komisja weryfikacyjna (z ang. <i>Independent Review Comitee</i> )
ITT	Populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
kaps.	Kapsułki
LCI	Dolna granica przedziału ufności (z ang. <i>Lower Confidence Interval</i> )
LEN	Lenalidomid
LY	Rok życia (z ang. <i>Life Year</i> )
LYG	Uzyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i> )
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OBI	Obinutuzumab
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBO	Placebo
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes</i> )
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPS	Czas przeżycia po progresji (z ang. <i>Post-Progression Survival</i> )
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i> )
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )
R/R	Postać oporna lub nawrotowa (z ang. <i>relapsed/refractory</i> ) przewlekłej białaczki limfocytowej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
R	Rytuksymab
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (z ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> )



---

<b>tab.</b>	Tabletki
<b>TTd</b>	Czas do zgonu (z ang. <i>Time to Death</i> )
<b>TTO</b>	Metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade-off</i> )
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby (z ang. <i>Time to Progression</i> )
<b>UCI</b>	Górna granica przedziału ufności (z ang. <i>Upper Confidence Interval</i> )
<b>umIGHV</b>	Brak mutacji genów kodujących część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV, z ang. <i>immunoglobulin heavy chain variable region</i> )
<b>WEN</b>	Wenetoklaks
<b>WEN+R</b>	Terapia skojarzona wenetoklaksem i rytuksymabem

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), kapsułki twarde, 60 kapsułek a 100 mg.

Wnioskowana jest refundacja w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”.

### Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2021*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (kod rozpoznania według klasyfikacji ICD-10: C91.1), spełniający dodatkowe kryteria pozwalające na włączenie ich do jednej z trzech podgrup:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym oraz częściowo zgodna z populacją badań klinicznych III fazy *ELEVATE-TN*, *ELEVATE-RR* oraz *ASCEND* stanowiących główne źródła danych dotyczących efektywności akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence) w monoterapii, w pierwszej i dalszych liniach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Jako komparatory (C), czyli technologie opcjonalne dla wnioskowanej interwencji uwzględniono schematy leczenia obecnie stosowane w rozważanym problemie zdrowotnym:

- **u chorych z wcześniej nieleczoną CLL:** obinutuzumab + chlorambucyl, rytuksymab + chlorambucyl, bendamustyna + rytuksymab, schemat FCR (*fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab*);

- u chorych z oporną/nawrotową CLL: ibrutynib w monoterapii oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wenetoklaks + rytuksymab.

W ramach **analizy kosztów-użyteczności** (przeprowadzonej w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych) uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności terapii onkologicznych: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia (użyteczności stanów zdrowia). W ramach **analizy minimalizacji kosztów** (przeprowadzonej w populacji pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL) nie oceniano szczegółowo efektywności klinicznej, ograniczając się wyłącznie do porównania kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych z uwzględnieniem kosztów dotyczących istotnej klinicznie i wykazanej w badaniu *ELEVATE-RR* przewagi akalabrutynibu w zakresie częstotliwości migotania przedsionków. Zdecydowano się zróżnicować technikę analityczną dla wyróżnionych powyżej dwóch podgrup, ze względu na dostępne dowody naukowe, przedstawione szerzej na etapie oceny klinicznej (*AKL Calquence 2021*), które świadczą o wyższej skuteczności akalabrutynibu względem interwencji obecnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych oraz porównywalnej (nie gorszej) skuteczności akalabrutynibu względem interwencji obecnie stosowanych na etapie choroby opornej bądź nawrotowej.

Analizę ekonomiczną w ramach wskazania leczenia pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL [REDAKTOWANE] przeprowadzono techniką **kosztów-użyteczności**. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted*

*Life Years*). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia akalabrutynibu, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *ELEVATE-TN* (*Sharma 2020*). W badaniu dokonano bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i jednego z uwzględnionych w analizie komparatorów, tj. terapii skojarzonej chlorambucylem i obinutuzumabem, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia. Porównanie z pozostałymi komparatorami, czyli immunochemioterapiami schematami B+R (bendamustyna, rytuksymab) i FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), a także terapią skojarzoną chlorambucylem i rytuksymabem przeprowadzono w oparciu o wyniki przeprowadzonego *de novo* porównania pośredniego metodą meta-analizy sieciowej.

W ramach drugiego wskazania uwzględnionego w zapisach proponowanego programu lekowego, czyli leczenia opornej bądź nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, analizę przeprowadzono w formie **minimalizacji-kosztów**, ze względu na brak istotnych różnic w efektywności wykazanych na etapie analizy klinicznej pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorami (głównym - monoterapią ibrutynibem oraz dodatkowym - terapią skojarzoną wenetoklaksem i rytuksymabem, *AKL Calquence 2021*).

Do obliczeń w analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model farmakoekonomiczny przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Na potrzeby zestawienia kosztów w ramach analizy minimalizacji-kosztów, dodano do wspomnianego arkusza odpowiednie funkcjonalności, pozwalające na jego przeprowadzenie.

W modelu ekonomicznym zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon).

Modelowanie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD, z ang. *Individual Patient Data*) z badania *ELEVATE-TN*, testując najważniejsze modele wykorzystywane standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, Gompertza, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny oraz uogólniony gamma. Dopasowano odrębne krzywe dla wnioskowanej interwencji oraz głównego komparatora w badaniu *ELEVATE-TN*, czyli terapii skojarzonej obinutuzumabem i chlorambucylem.

Dla komparatorów spoza badania *ELEVATE-TN* (schematy B+R, FCR, terapia CHB+R) krzywą PFS wyznaczono w oparciu o krzywą akalabrutynibu, stosując korektę o wartość wyznaczonego w ramach porównania pośredniego hazardu względny ryzyka progresji.

Czas przeżycia całkowitego wyznaczono jako sumę czasów przeżycia bez progresji choroby oraz przeżycia po progresji choroby (PPS, z ang. *Post-Progression Survival*). Długość PPS modelowano w oparciu o zgrupowane razem dane IPD z badań *ELEVATE-TN* oraz *ASCEND*, do których dopasowywano modele parametryczne, celem ich ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniach klinicznych. Podejście takie przyjęto ze względu na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania *ELEVATE-TN*.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 30 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę

podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na minimalne koszty pacjenta w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika, w szczególności brak odpłatności pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz leki stosowane w ramach terapii opcjonalnych, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych, a także odnalezione informacje przetargowe za rok 2021.

Cenę akalabrutynibu (lek Calquence) wyznaczono w oparciu o informacje otrzymane od Wnioskodawcy. Przyjęto cenę zbytu netto opakowania jednostkowego leku Calquence, 60 kapsułek a 100 mg równą [REDACTED].

Wnioskowane warunki refundacji obejmują również poufną umowę dotyczącą instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*). [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- nabycia i podania leków,

- diagnostyki i monitorowania,
- opieki medycznej nad pacjentami (hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne),
- leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji,
- kolejnych linii leczenia po progresji choroby,
- paliatywnej opieki końca życia.

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL, w której porównywano akalabrutynib z obecnie stosowanym ibrutynibem, analizę przeprowadzono w formie **minimalizacji kosztów**. Przyjęto 1-roczny horyzont czasowy, w ramach którego uwzględniono wyłącznie koszty nabycia i podania leków, koszty monitorowania leczenia oraz koszty związane z diagnostyką oraz wstępnym leczeniem migotania przedsionków, które zidentyfikowano jako główne źródła potencjalnych różnic w kosztach porównywanych interwencji w okresie czasu trwania leczenia.

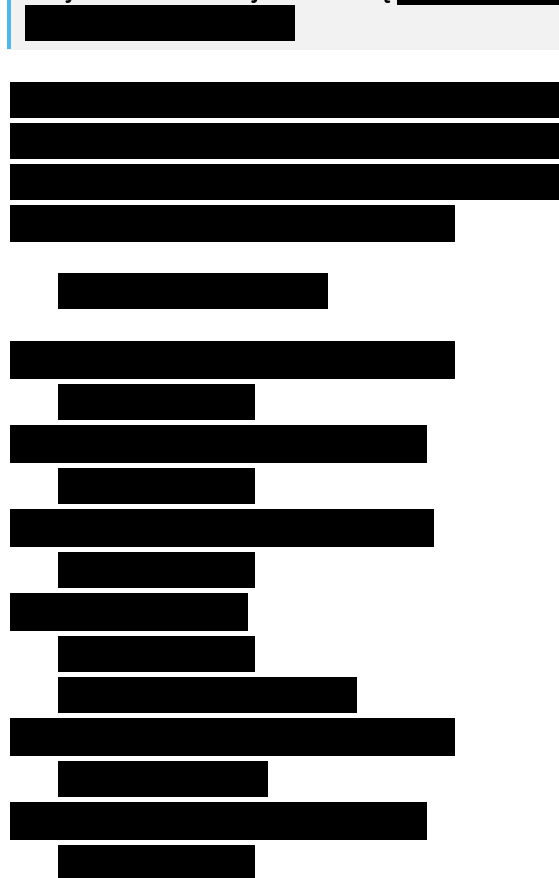
Ze względu na charakter analizy minimalizacji kosztów nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, jedynymi parametrami analizy były zatem parametry dotyczące dawkowania, kosztów jednostkowych związanych z nabyciem i podaniem leków oraz monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego, a także koszty związane z diagnostyką oraz wstępnym leczeniem migotania przedsionków.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających akalabrutynib w monoterapii.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

## Wyniki analizy ekonomicznej

Pacjenci z wcześniej nieleczoną



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Efekt zdrowotny netto terapii z zastosowaniem akalabrutynibu, przypadający na jednego chorego, wynosi 7,07 QALY. W przypadku leczenia terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem wyniósł on natomiast 5,52 QALY, zaś w przypadku pozostałych komparatorów od 3,56 do 3,90 QALY.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Pacjenci z oporną/nawrotową CLL**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Analiza wrażliwości**

Przeprowadzona analiza wrażliwości (deterministyczna oraz probabilistyczna) wskazuje na czułość modelu na przyjęte wartości użyteczności oraz wartości hazardów względnych dla czasu przeżycia wolnego od progresji. Oba te parametry mają silny wpływ na wyznaczone w analizie efekty zdrowotne (zarówno inkrementalne, jak i całkowite) przez co czułość modelu na ich wartości jest oczekiwana.

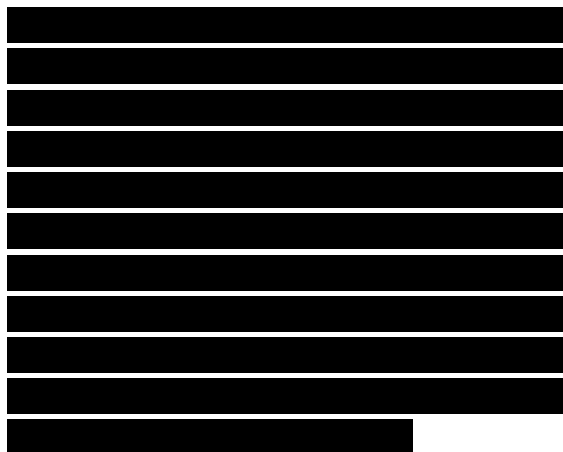
Analiza probabilistyczna wykazała istotny rozrzut wyników analizy, przy czym pomimo wspomnianego szerokiego zakresu zmienności wyniki średnie zbiegają w akceptowalnym tempie do wartości z analizy podstawowej – zmiany wyników względem analizy podstawowej w ramach przeprowadzonych 1 000 iteracji w postaci wartości wskaźników ICUR nie przekroczyły w żadnym z porównań 5%.

**Wnioski końcowe**

Zastosowanie produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w terapii wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [REDACTED] stanowi

bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną strategię w stosunku do leczenia z wykorzystaniem terapii skojarzonej chlorambucylem i obinutuzumabem. Analogiczne wnioski dotyczą również porównania dodatkowego ze schematami CHB+R (chlorambucyl, rytuksymab), B+R (bendamustyna, rytuksymab) oraz FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab).

Zastosowanie leku Calquence w terapii pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią białaczki limfocytowej prowadzi natomiast do wygenerowania oszczędności (przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS) dla płatnika publicznego względem ibrutynibu w monoterapii.



Prognozuje się natomiast równoległe inkrementalne oszczędności dla płatnika publicznego w ramach leczenia r/r CLL. Ich wysokość względem głównego komparatora, tj. ibrutynibu w wariacie z uwzględnieniem RSS oszacowano na [REDACTED] w jednorocznym horyzoncie czasowym.

Reasumując wyniki przeprowadzonej analizy, wskazują one na znaczną korzyść zdrowotną wynikającą z refundacji akalabrutynibu w ramach terapii pacjentów wcześniej nieleczonych [REDACTED], która jednak ze względu na koszt terapii nie wystarcza do

uznania akalabrutynibu za kosztowo-efektywny w tym wskazaniu.

Wyniki porównania kosztów wnioskowanej interwencji z obecnie refundowanym w leczeniu pacjentów z oporną bądź nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową ibrutynibem wskazują natomiast na spadek wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji wnioskowanej interwencji.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**



## 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności kosztów akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukaemia*), w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia (po stwierdzeniu oporności na leczenie bądź nawrotu choroby).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence®, kapsułki twarde, blister 60 kapsułek a 100 mg.

Wnioskowana refundacja miałyby się odbywać w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”. Proponowane zapisy programu lekowego przedstawiono w Załączniku 16.2 (str. 159).

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach ekonomicznej i klinicznej (*AKL Calquence 2021*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Calquence® ze środków publicznych.

### 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowili pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej. Wyszczególniono trzy podgrupy wchodzące w skład wnioskowanego wskazania:

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED];
- [REDACTED]  
[REDACTED];
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Powyższe podgrupy ujęto bezpośrednio w szczegółowych kryteriach kwalifikacji do leczenia akalabrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)” (zob. Załącznik 16.2, str. 159). Proponowany program lekowy składa się z trzech części. Podział ten wynika z wyszczególnionych powyżej wariantów diagnostycznych, do leczenia których dedykowany jest lek Calquence®.

Głównym źródłem danych klinicznych w modelu ekonomicznym dla populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL [REDACTED] jest badanie *ELEVATE-TN* (główna publikacja dotycząca badania: *Sharman 2020*). Głównymi badaniami dotyczącym stosowania akalabrutynibu w populacji pacjentów z postacią oporną lub nawrotową CLL są natomiast badania *ASCEND* (główna publikacja *Ghia 2020*) oraz *ELEVATE-RR* (wstępne wyniki przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym *Hillmen 2021*). W tej populacji pacjentów nie przeprowadzono jednak modelowania przeżycia pacjentów, ze względu na przyjętą technikę analityczną (zob. Rozdział 4.1, str. 40).

Próba kliniczna *ELEVATE TN* (*Sharman 2020*) była wieloośrodkowym badaniem III fazy, z randomizacją i bez zaślepienia. Autorzy oceniali skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem, w leczeniu pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL. Wymagano, by pacjenci byli w wieku co najmniej 65 lat lub w przedziale wiekowym 18-65 lat przy jednoczesnym spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów: potwierdzony klirens kreatyniny 30-69 ml/min, obliczony przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta i/lub wynik > 6 w klasyfikacji CIRS-G (ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi, z ang. *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*). Ogólny stan sprawności pacjentów musiał mieścić się

w przedziale 0-2 punktów w skali ECOG. Dodatkowo u każdego z chorych należało przeprowadzić badania cytogenetyczne i molekularne w celu ustalenia obecności lub braku mutacji genów oraz aberracji chromosomowych.

Zarejestrowane wskazania do zastosowania produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) obejmują (*ChPL Calquence*):

- leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem,
- leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Populacja docelowa analizy zawiera się zatem w definicji populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie oceny molekularnej i cytogenetycznej oraz stanu sprawności chorych. Wyodrębnienie spośród chorych wcześniej nieleczonych wyłącznie podgrupy pacjentów [REDAKTOWANE] oznacza zawężenie się do grupy chorych o najgorszym rokowaniu. W świetle obecnie obowiązujących zapisów refundacyjnych grupa ta pozbawiona jest personalizowanej alternatywy terapeutycznej, podczas gdy wytyczne kliniczne jako opcję pierwszego wyboru zalecają inhibitory kinazy Brutona, w tym akalabrutynib jako jednego z przedstawicieli tej grupy (*APD Calquence 2021*). (MZ 21/06/2021).

Ze względu na definicję populacji pacjentów wcześniej nieleczonych [REDAKTOWANE] można w niej wyszczególnić dwie heterogeniczne podgrupy:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla obu tych podgrup wyróżniono w modelu ekonomicznym odrębny zestaw parametrów dotyczących efektywności klinicznej w zakresie czasu przeżycia bez progresji choroby (na podstawie analizy podgrup badania *ELEVATE-TN*), a także alternatywne oszacowania udziałów technologii medycznych stosowanych po progresji choroby do kolejnego stadium – ze względu na obecne kryteria kwalifikacji do programów lekowych B.92 (ibrutynib) oraz B.103 (wenetoklaks), które wyszczególniają w kryteriach kwalifikacji podgrupę pacjentów z del17p i/lub mTP53 (MZ 21/06/2021). Ostateczny wynik analizy dla pacjentów wcześniej nieleczonych obliczono uśredniając wyniki w obu podgrupach, za wagi przyjmując prognozowany udział obu podgrup w populacji docelowej (zob. Rozdział 12, str. 116).

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w pierwszej i kolejnych liniach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, z ang. *Bruton Tyrosine Kinase*). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygeny limfocyty B i szlaków receptorowych. Sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla procesu adhezji komórkowej (przyłączania się sąsiednich komórek), transportu komórkowego i chemotaksji (przemieszczania się komórek). Akalabrutynib tworzy wiązanie w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do jej nieodwracalnej dezaktywacji, przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania (*ChPL Calquence*).

Lek Calquence® występuje w postaci kapsułek twardych, zawierających 100 mg akalabrutynibu. W projekcie programu lekowego w przypadku wszystkich części przyjęto zalecaną dawkę akalabrutynibu opisaną w charakterystyce produktu leczniczego Calquence® (*ChPL Calquence*), która wynosi 100 mg dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin pomiędzy dawkami, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg.

Leczenie w ramach programu jest kontynuowane do wystąpienia jednego z poniższych kryteriów wyłączenia:

- progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na akalabrutynib i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu;
- stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL oraz wdrożenia odpowiedniego leczenia objawowego;
- ciąża lub karmienie piersią;
- rezygnacja pacjenta.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2021*).

## 2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOT-MIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, kandydatami do leczenia w ramach farmakoterapii pierwszej linii CLL są chorzy, którzy spełniają kryteria rozpoczęcia aktywnego leczenia (*PTOK 2020*). Ponieważ CLL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, głównymi celami terapii są kontrola progresji choroby oraz przedłużenie życia pacjenta wraz z poprawą jego jakości.

Szczegóły dotyczące wszystkich terapii zalecanych w Polsce i na świecie w leczeniu chorych z CLL, wraz z siłą rekomendacji poszczególnych produktów leczniczych zawarte są w dokumencie analizy problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2021*).

W przypadku podejmowania leczenia, wybór schematu terapii przeciw CLL zależy od obrazu klinicznego oraz czynników prognostycznych. W polskich wytycznych w wyborze leczenia pierwszej linii należy uwzględnić między innymi stan wydolności fizycznej chorego, status czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn (np. występowanie del17p/mTP53) oraz stan mutacji genów *IgHV*, określający status czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (*PTOK 2020*). Przy czym obecność wskazanych aberracji chromosomowych traktowana jest jako czynnik nadrzędny względem współchorobowości i decyduje o rodzaju dedykowanej terapii.

### 2.3.1 Grupa pacjentów wcześniej nieleczonych

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Polsce w ramach leczenia pierwszej linii chorych na CLL refundacją objęte są terapie oparte na kombinacji leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych, ale zauważalne jest, że większość z zalecanych wytycznymi klinicznymi terapii celowanych, jak np. akalabrutynib, alemtuzumab czy ibrutinib, nie jest dostępna dla pacjentów polskich w ramach refundacji ze środków publicznych (MZ 21/06/2021).

Rozpatrując poszczególne terapie wymienione w wytycznych klinicznych pod kątem finansowania ze środków publicznych należy zauważyć, że jedynymi refundowanymi schematami wymienianymi przez wytyczne są: terapia skojarzona przeciwciałem anti-CD20 (w ramach programu lekowego obinutuzumab, poza programem rytuksymab) z chlorambucylem oraz terapia skojarzona bendamustyną i rytuksymabem. Z uwagi na powyższe, kierując się wytycznymi klinicznymi, praktyką refundacyjną w Polsce oraz dostępnością dowodów naukowych z badania *ELEVATE-TN* za główny komparator uznano terapię skojarzoną **obinutuzumabem i chlorambucylem** (CHB+OBI). Skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl wskazano również jak komparator w analizach przeprowadzonych przez AOTMiT (*AOTMiT 005/2020*).

Jako dodatkowe komparatory, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, uwzględniono również pozostałe schematy immunochemioterapii: **rytuksymab z chlorambucylem** (CHB+R) oraz **bendamustynę z rytuksymabem** (B+R). Warto przy tym podkreślić, że w wytycznych klinicznych wskazano, że obinutuzumab jest skuteczniejszy od rytuksymabu w ramach skojarzenia z rytuksymabem, w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie i PFS (*PTOK 2020*), co dodatkowo uzasadnia wybór terapii CHB+OBI na główny komparator w analizie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] dla zachowania pełnej kompleksowości przedstawianych porównań, jako czwarty komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto finansowany ze środków publicznych **schemat FCR** (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab).

Wszystkie wymienione powyżej terapie uwzględniono zarówno w ramach analizy klinicznej (*AKL Calquence 2021*), jak i analizy ekonomicznej. Reasumując powyższe rozważania, komparatorami dla leku Calquence® w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych [REDACTED] są:

- Obinutuzumab + Chlorambucyl [CHB+OBI],
- Rytuksymab + Chlorambucyl [CHB+R],
- Bendamustyna + Rytuksymab [B+R],
- Schemat leczenia skojarzonego fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem [FCR].

### 2.3.2 Grupa pacjentów z nawrotową bądź oporną przewlekłą białaczką limfocytową

Wybór schematu leczenia u chorych w kolejnej linii leczenia CLL zależy od obecności czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Podsumowując, w opornej/nawrotowej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej, [REDAKTOWANE] za jedyny słuszny komparator dla analizy ekonomicznej należy uznać ibrutynib.

## 2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym uwzględniono punkty końcowe, oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych, standardowo wykorzystywane w modelowaniu efektywności terapii onkologicznych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*),
- Przeżycie po progresji choroby (PPS, z ang. *Post-Progression Survival*)

Źródłem danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji była próba kliniczna *ELEVATE-TN* (Sharman 2020), oceniająca akalabrutynib oraz terapię skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL. Oszacowania dotyczące czasu przeżycia po progresji choroby oparto o dane z badania *ELEVATE-TN* połączone z danymi uzyskanymi w trakcie badania *ASCEND* (Ghia 2020), w ramach którego oceniano skuteczność akalabrutynibu w populacji pacjentów z oporną bądź nawrotową CLL. Motywacją dla przeprowadzenia analizy łącznej (z ang. *Pooled Analysis*) dla czasu przeżycia po progresji choroby jest niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania *ELEVATE-TN*. Autorzy modelu globalnego uznali dane dotyczące tego punktu końcowego za zbyt niedojrzałe i w związku z tym niewystarczająco wiarygodne do oparcia na nich modelowania w ramach analizy ekonomicznej. W momencie oceny śródkresowej o dacie odcięcia danych 08.02.2019 mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 28,3 miesiące. W żadnym z ramion badania nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, zaś wartość hazardu względnego dla tego punktu końcowego w ramach porównania akalabrutynibu z obinutuzumabem i chlorambucylem wyniosła  $HR = 0,60$  (95% CI:0,21-1,06,  $p = 0,06$ ), co oznacza nieznaczne przekroczenie granicy istotności statystycznej (Sharman 2020). Szacowany odsetek przeżycia całkowitego w 24 miesiącu wyniósł 95% dla ramienia akalabrutynibu oraz 92% dla ramienia obinutuzumabu i chlorambucylu, co znacznie utrudniło wykazanie różnic, a także w praktyce uniemożliwia dalszą ekstrapolację danych z badania standardową w analizach HTA metodą dopasowania krzywych parametrycznych.

Efektywność kliniczną pozostałych komparatorów, nieuwzględnionych w badaniu *ELEVATE-TN*, modelowano na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego metodą meta-analizy sieciowej w ramach analizy klinicznej (*AKL Calquence 2021*).

W analizie ekonomicznej uwzględniono również wpływ występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zarówno na jakość życia pacjenta, jak i na koszty związane z leczeniem ich powikłań. Analizę bezpieczeństwa ograniczono do oszacowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub wyższym stopniu nasilenia, na podstawie badania klinicznego *ELEVATE-TN* oraz odpowiednich badań klinicznych dla pozostałych, nieuwzględnionych w nim komparatorów.

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

W ramach analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów z oporną bądź nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie z wynikami badania *ELEVATE-RR* nie oceniano efektów zdrowotnych w zakresie skuteczności klinicznej (wykazano równoważność porównywanych interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji, które stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania, *Hillmen 2021*). Nie należy jednak oceniać wartości terapeutycznej terapii jedynie w odniesieniu do jej skuteczności, w oderwaniu od jej profilu bezpieczeństwa, w związku z czym uwzględniono wykazane istotne statystycznie różnice na korzyść akalabrutynibu w zakresie bezpieczeństwa, dotyczące częstości występowania migotania przedsionków (ocena częstości tego zdarzenia niepożądanego stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania *ELEVATE-RR*). Ze względu na przyjętą technikę analizy we wskazaniu r/r CLL, konserwatywnie przyjęto, że różnice te miały wpływ wyłącznie na koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

## 2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Calquence® nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych (*MZ 21/06/2021*).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu Calquence® (60 kaps. a 100 mg) w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”, co równoznaczne jest z bezpłatnym wydawaniem tego leku świadczeniobiorcom.

Zakładane jest jednoczesne utworzenie nowej grupy limitowej, w której umieszczony zostałby wyłącznie lek Calquence® - założenie takie jest spójne z praktyką refundacyjną w Polsce, w ramach której substancje czynne refundowane w programach lekowych zwyczajowo umieszczane są w odrębnych grupach. Taka sytuacja ma również miejsce w rozważanym wskazaniu, w którym dostępne leki również umieszczone są w odrębnych grupach: obinutuzumab (grupa 1148.0, *Obinutuzumab*), ibrutynib (1166.0, *Ibrutynib*) czy wenetoklaks (1186.0, *Venetoclax*).

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Calquence® wynosi [REDAKTOWANE] za opakowanie Calquence® 60 kapsułek twardych a 100 mg.

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Calquence® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowana cena leku Calquence® 60 kaps. a 100 mg (akalabrutynib).

Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Limit finansowania [zł]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	bezpłatnie	[REDAKTOWANE]

#### Instrument dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

#### Podsumowanie warunków refundacji

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Calquence® w terapii CLL, zgodnie z informacjami dostarczonymi przez Wnioskodawcę.



## 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 14, str. 150).

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 3.1.2 Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

##### Kryteria włączenia badań

- Populacja: chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową,
- Interwencja: substancja czynna akalabrutynib (produkt leczniczy Calquence®), w monoterapii bądź w skojarzeniu z obinutuzumabem,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

##### Kryteria wyłączenia badań

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

## 3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

### 3.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 20 kwietnia 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase*, *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 323 702
2	chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphoblastic)	93 964
3	leukaemia OR leukemia	341 269
4	#2 AND #3	36 752
5	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	196
<b>6</b>	<b>#1 AND #4 AND #5</b>	<b>3</b>

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Embase*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	956 042
2	chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphoblastic)	65 955
3	leukaemia OR leukemia	441 742
4	#2 AND #3	47 760
5	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	778
<b>6</b>	<b>#1 AND #4 AND #5</b>	<b>12</b>

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	72 411
2	chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphoblastic)	2 323

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
3	leukaemia OR leukemia	15 158
4	#2 AND #3	2 057
5	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	102
6	#1 AND #4 AND #5	0

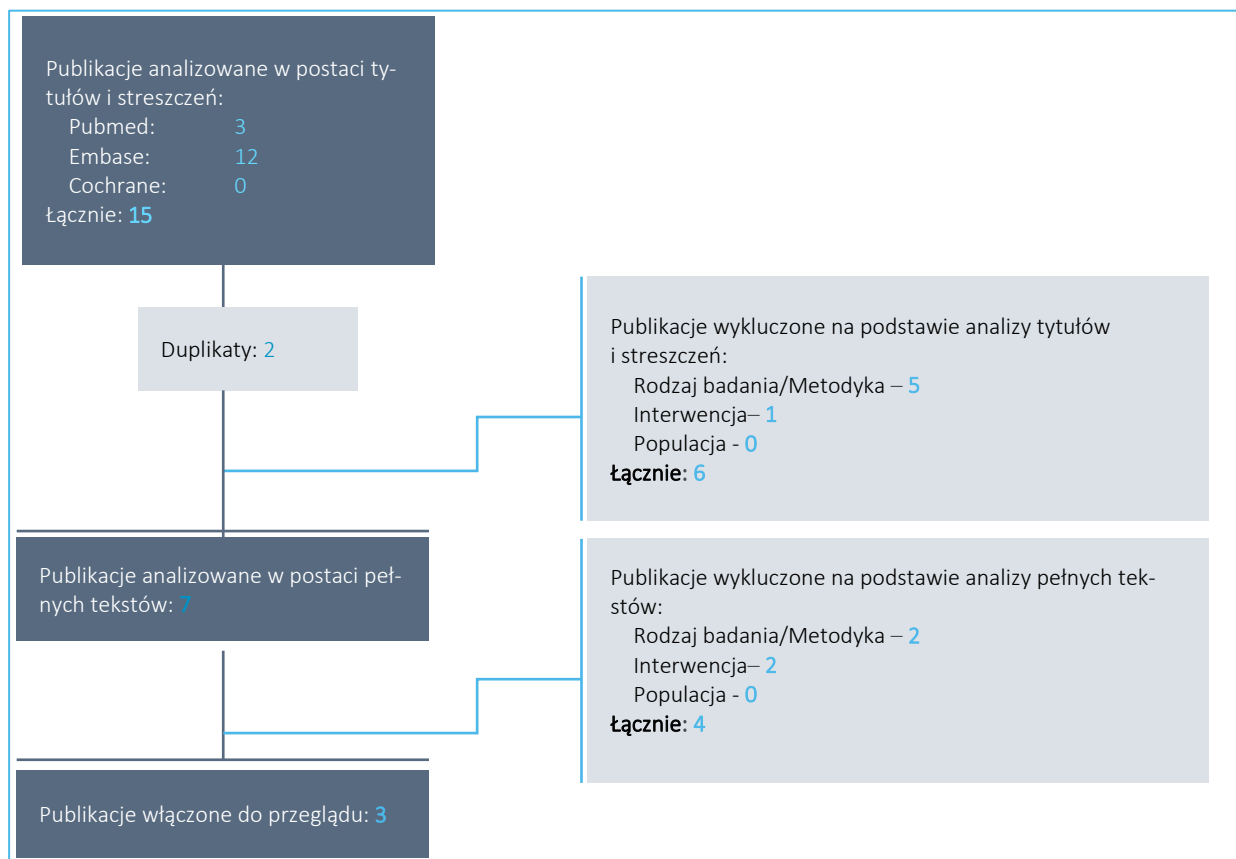
W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie **15 publikacji**, które zostały poddane dalszej analizie.

### 3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **15 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence®.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 pełne publikacje (*Munir 2020* oraz *Vreman 2019*) oraz jeden abstrakt (*Chatterjee 2020*), spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania leczenia akalabrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w terapii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.



Tabela 6. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Chatterjee 2020</i>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nieleczoną wcześniej CLL;</li> <li>▪ Sposób modelowania: PSM;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$;</li> <li>▪ Horyzont: 10-letni;</li> <li>▪ Dyskontowanie: bd.;</li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz innych opublikowanych źródeł<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: ocena na podstawie próby klinicznej NCT02242942, analiza sieciowa;</li> <li>▪ Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	WEN+OBI vs AKA, WEN vs AKA+OBI <sup>3</sup>	<p><b>AKA, AKA+OBI vs. WEN+OBI</b> ICER: 1,4-2,1 mln \$/QALY (brak efektywności kosztowej)</p> <p><b>WEN+OBI vs AKA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY: <ul style="list-style-type: none"> <li>– AKA: 6,26;</li> <li>– Różnica: -0,371</li> </ul> </li> <li>• Koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>– AKA: 868 tys. \$</li> <li>– Różnica: -649 tys. \$</li> </ul> </li> </ul> <p><b>WEN+OBI vs AKA+OBI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY: <ul style="list-style-type: none"> <li>– AKA+OBI: 6,38;</li> <li>– Różnica: -0,492</li> </ul> </li> <li>• Koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>– AKA+OBI: 917 tys. \$</li> <li>– Różnica: -697 tys. \$</li> </ul> </li> </ul>
<i>Munir 2020</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nieleczoną wcześniej CLL;</li> <li>▪ Sposób modelowania: model semi-Markowa;</li> <li>▪ Typ analizy: CEA;</li> <li>▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni (30 lat);</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5% rocznie;</li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie innych opublikowanych źródeł<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>ELEVATE-TN</i>;</li> <li>▪ Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	AKA vs CHB + OBI	<p><b>Analiza podstawowa</b> ICER: 30 701 £/QALY (ΔQALY: 1,14; ΔKoszty: 34 974 £)</p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Vreman 2019</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nawrotową CLL</li> <li>▪ Sposób modelowania: PSM;</li> <li>▪ Typ analizy: CUA;</li> <li>▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £;</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni (30 lat);</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5% rocznie;</li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>RESONATE</i><sup>3</sup>;</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>RESONATE</i>; <i>Byrd 2016</i>, <i>Byrd 2014</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: 50 000 £/QALY</li> </ul>	AKA vs IBR	<p><b>Analiza podstawowa</b></p> <p>ICER: 61 941 £/QALY (ΔQALY: 3,44; ΔKoszty: 213 339 £)</p>

PSM – model przeżycia podzielonego (z ang. *partitioned survival model*);

- 1 autorzy nie zamieścili w abstrakcie szczegółowych informacji na temat źródeł;
- 2 autorzy przedstawili wyniki probabilistycznej oceny wenetoklaksu w porównaniu z następującymi komparatorami: chlorambucyl, bendamustyna + rytuksymab, chlorambucyl + rytuksymab, ibrutynib, akalabrutynib, akalabrutynib + obinutuzumab; na potrzeby niniejszego raportu w tabeli zamieszczono informacje dotyczące oceny porównania wenetoklaksu i akalabrutynibu oraz wenetoklaksu i akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem;
- 3 ze względu na brak informacji odnośnie użyteczności dla akalabrutynibu, autorzy przyjęli, że jest ona równa użyteczności dla ibrutynibu i wykorzystali informacje z próby *RESONATE*.

W abstrakcie *Chatterjee 2020* oraz publikacji *Munir 2020* przedstawiono analizy efektywności-kosztów, natomiast w *Vreman 2019* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. W analizie *Munir 2020* i *Vreman 2019* ocenę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej w Wielkiej Brytanii. W *Chatterjee 2020* analiza została przeprowadzona w horyzoncie 10-letnim z perspektywy społecznej w Kanadzie. W publikacji *Vreman 2019* populację docelową stanowią chorzy z nawrotową CLL, natomiast w pozostałych dwóch badaniach – chorzy z CLL, którzy nie otrzymywali dotąd leczenia. W analizie *Chatterjee 2020* autorzy dokonali probabilistycznej oceny wenetoklaksu w zestawieniu z wieloma komparatorami, w tym z akalabrutynibem w monoterapii oraz akalabrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem. W *Munir 2020* i *Vreman 2019* ocenianą interwencją stanowił akalabrutynib w monoterapii, natomiast jako komparatory przyjęto chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem (w badaniu *Munir 2020*) oraz ibrutynib (w analizie *Vreman 2019*). Model przedstawiony w analizie *Munir 2020* miał strukturę modelu semi-Markowa, z trzema stanami: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), progresja choroby i zgon. W badaniu *Vreman 2019* zastosowany model miał strukturę modelu przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*), z trzema stanami: przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia po progresji (PPS) i zgon. W analizie *Chatterjee 2020* również zastosowano model mający strukturę modelu PSM z trzema stanami, którego użyto do ekstrapolacji czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). W analizie ekonomicznej *Munir 2020* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 30 701 £/QALY, natomiast w badaniu *Vreman*

2019 ICER wynosił 61 941 £/QALY. W abstrakcie *Chatterjee 2020* przedstawiono zakres ICER wspólny dla wenetoklaksu porównanego z akalabrutynibem w monoterapii oraz w skojarzeniu z obinutuzumabem, wynosił on 1,4-2,1 mln \$/QALY.

### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Calquence® w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2021*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono trzy dokumenty zawierające opis oceny farmakoekonomicznej leku Calquence® w rozważanym wskazaniu: ocena National Institute for Health and Care Excellence (*NICE 2020*) oraz dwa raporty Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – przeprowadzone osobno oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Calquence® w populacji chorych z nieleczoną wcześniej CLL (*CADTH 2021*) oraz w populacji chorych z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (*CADTH 2020*).

Tabela 7. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2021	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nieleczoną wcześniej CLL, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na fludarabinię</li> <li>▪ Sposób modelowania: model semi-Markowa</li> <li>▪ Typ analizy: CUA</li> <li>▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont czasowy: 20 lat</li> <li>▪ Dyskontowanie: b.d.</li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>ELEVATE-TN</i></li> <li>▪ Źródło danych klinicznych<sup>1</sup>: badania <i>ELEVATE-TN, MURANO, RESONATE</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul>	AKA vs AKA+OBI vs CHB+OBI <sup>2</sup>	<p>AKA vs CHB+OBI</p> <p><b>W ocenie wnioskodawcy:</b></p> <p><u>Analiza podstawowa:</u>  ICER: 85 147 \$/QALY  (ΔQALY: 2,79;  powiązane koszty inkrementalne: 237 754 \$)</p> <p><b>W ocenie CADTH:</b></p> <p><u>Analiza podstawowa:</u>  ICER: 65 672 \$/QALY  (ΔQALY: 2,25;  powiązane koszty inkrementalne: 147 524 \$)</p> <p><u>Analiza 3-letniego BI:</u>  225 335-400 259 \$  (w przypadku poszerzenia do populacji wszystkich chorych z nieleczoną wcześniej CLL, BI wzrósłby do 336 321-597 402 \$)</p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2020	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z CLL, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię</li> <li>▪ Sposób modelowania: PSM</li> <li>▪ Typ analizy: CUA</li> <li>▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$</li> <li>▪ Horyzont czasowy: dożywni (15 lat)</li> <li>▪ Dyskontowanie: b.d.</li> <li>▪ Użyteczności: b.d.</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych<sup>1</sup>: badania ASCEND, RESONATE, MURANO;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul>	AKA vs IBR AKA vs IDELA-RIT/BEN-RIT AKA vs IDELA-RIT AKA vs WEN-RIT	<b>W ocenie wnioskodawcy:</b> <b>AKA vs IBR</b> <u>Analiza podstawowa:</u> ICER: terapia dominująca ( $\Delta$ QALY: 0,13; powiązane koszty inkrementalne: -1 187 \$)
				<b>AKA vs IDELA-RIT/BEN-RIT</b> <u>Analiza podstawowa:</u> ICER: 135 812 \$/QALY ( $\Delta$ QALY: 1,49; powiązane koszty inkrementalne: 202 075 \$)
				<b>AKA vs IDELA-RIT</b> <u>Analiza podstawowa:</u> ICER: 134 702 \$/QALY ( $\Delta$ QALY: 1,61; powiązane koszty inkrementalne: 216 350 \$)
				<b>AKA vs WEN-RIT</b> <u>Analiza podstawowa:</u> ICER: terapia zdominowana ( $\Delta$ QALY: -1,26; powiązane koszty inkrementalne: 268 542 \$)
				<b>W ocenie CADTH:</b> <b>AKA vs IBR</b> $\Delta$ QALY: 0,12; powiązane koszty inkrementalne: -2 644 \$
				<b>AKA vs IDELA-RIT/BEN-RIT</b> ICER: 142 169 \$/QALY
				<b>AKA vs IDELA-RIT</b> ICER: 129 522 \$/QALY
				<b>AKA vs WEN-RIT</b> ICER: terapia zdominowana <u>Analiza 3-letniego BI:</u> -1 960 051 --2 972 943 \$ (oszczędności)

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
NICE 2020	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Populacja: chorzy z nieleczonej CLL oraz chorzy z CLL otrzymujący wcześniej leczenie<sup>3</sup></li> <li>▪ Sposób modelowania: model semi-Markowa</li> <li>▪ Typ analizy: CEA, CUA</li> <li>▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £</li> <li>▪ Horyzont czasowy: dożywni (30 lat)</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3,5% rocznie</li> <li>▪ Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz wcześniejszych raportów NICE dotyczących CLL</li> <li>▪ Źródło danych klinicznych<sup>1</sup>: badania <i>ELEVATE-TN</i>, <i>ASCEND</i>, <i>MURANO</i>, <i>RESONATE</i></li> <li>▪ Próg opłacalności: 20 000-30 000 £/QALY</li> </ul>	AKA vs CHB+OBI	<p><b>W ocenie wnioskodawcy:</b>  <b>AKA vs CHB+OBI</b>  <b>Analiza podstawowa:</b>  Model probabilistyczny:  ICER: 31 227 £/QALY;  Model deterministyczny:  ICER: 30 001 £/QALY  Ocena eksploracyjna<sup>4</sup>:  ICER: 22 069 £/QALY</p> <p><b>W ocenie niezależnej komisji NICE:</b>  Ocena eksploracyjna<sup>4</sup>:  ICER: 61 702 £/QALY</p>

1 autorzy wykorzystali wyniki próby *ELEVATE-TN*, dotyczące monoterapii akalabrutynibem, leczenia akalabrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz terapii ibrutynibem, chlorambucylem i obinutuzumabem; ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS, wykorzystano dodatkowo wyniki PPS z badań *MURANO* i *RESONATE*;

2 w raporcie CADTH przeprowadzono ocenę ekonomiczną dla akalabrutynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z obinutuzumabem; na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki oceny akalabrutynibu stosowanego w monoterapii;

3 autorzy dokonali oceny ekonomicznej akalabrutynibu w leczeniu pacjentów z CLL w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia; w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki jedynie dla populacji docelowej;

4 autorzy raportu przeprowadzili analizę eksploracyjną z uwzględnieniem mniej optymistycznych założeń dotyczących wzrostu OS po zastosowaniu akalabrutynibu;

AKA – akalabrutynib;

OBI – obinutuzumab;

CHB – chlorambucyl;

IBR – ibrutynib;

IDELA – idelalizyb;

RIT – rytuksymab;

BEN – bendamustyna;

WEN – wenetoklaks;

BI – wpływ na budżet (z ang. *budget impact*).

W raporcie *CADTH 2021* odnaleziono wyniki dotyczące oceny podstawowego ICER oszacowanego przez wnioskodawcę w populacji chorych z nieleczonej wcześniej CLL, niekwalifikujących się do terapii opartej na fludarabinie (pacjenci *unfit*), który wynosił **85 147 \$/QALY**. Według autorów raportu *CADTH 2021*, podstawowy ICER byłby na niższym poziomie od wskazanego przez wnioskodawcę i wyniósłby **65 672 \$/QALY**, przewyższając jednak wciąż próg opłacalności. Szacunkowy wpływ na budżet wprowadzenia akalabrutynibu po trzech latach wyniósłby **od 225 335 \$ do 400 259 \$**. Zakładając objęcie leczeniem wszystkich chorych z nieleczonej wcześniej CLL, zakładany wpływ na budżet wzrósłby do zakresu **336 321-597 402 \$**.

W analizie *CADTH 2020* wyszukano informacje dotyczące oceny podstawowego ICER oszacowanego przez wnioskodawcę w populacji chorych z CLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. W ramach porównania z ibrutynibem ustalono, że terapia akalabrutynibem jest interwencją dominującą, tzn. generującą oszczędności dla płatnika, przy jednoczesnych dodatkowych efektach klinicznych. W pozostałych porównaniach wartość wskaźnika ICER wyniosła odpowiednio: **135 812 \$/QALY** w przypadku zestawienia akalabrutynibu ze schematem leczenia idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab (w badaniu *ASCEND* ramieniem kontrolnym była terapia z wyboru lekarza, dopuszczająca te dwa schematy – stąd prawdopodobny dobór tych dwóch terapii jako komparatora) oraz **134 702 \$/QALY** odnośnie zestawienia AKA ze schematem idelalizyb + rytuksymab. W nawiązaniu do oceny wartości ICER dla akalabrutynibu w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem odnaleziono informację, że terapia akalabrutynibem została zdominowana przez WEN+R. Według autorów raportu *CADTH 2020*, podstawowy ICER wyniósłby odpowiednio: **142 169 \$/QALY** w przypadku zestawienia akalabrutynibu ze schematem leczenia IDELA-RIT/BEN-RIT oraz **129 522 \$/QALY** odnośnie zestawienia AKA ze schematem idelalizyb + rytuksymab. W nawiązaniu do oceny ICER dla akalabrutynibu w porównaniu z ibrutynibem oraz wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem potwierdzono wyniki przedstawiony przez wnioskodawcę (dominacja AKA vs. IBR oraz dominacja WEN+R vs. AKA). Szacunkowe oszczędności w budżecie płatnika wynikające z wprowadzenia akalabrutynibu po trzech latach w ocenie autorów raportu wyniósłby **od 1 960 051\$ do 2 972 943 \$**.

Ocena *NICE 2020* zawiera wyniki analizy klinicznej i ekonomicznej akalabrutynibu w leczeniu pacjentów z CLL, którzy nie otrzymywali dotąd leczenia oraz u tych przyjmujących wcześniej co najmniej jedną terapię przeciw CLL. Według danych od wnioskodawcy wartość wskaźnika ICER w analizie podstawowej wyniosła **30 001 £/QALY**. Niezależna komisja *NICE* przeprowadziła analizę eksploracyjną z zastosowaniem modelu z uwzględnieniem mniej optymistycznych założeń dotyczących wzrostu przeżycia całkowitego chorych po zastosowaniu akalabrutynibu. Według *NICE*, szacowany ICER w ocenie eksploracyjnej wyniósłby **61 702 £/QALY**, co znacznie przekracza zakres progu opłacalności dla warunków brytyjskich. Szczegółowe wyniki dotyczące oceny kosztów inkrementalnych w raporcie agencji *NICE* są niejawne.

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Calquence 2021*),
- analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu w porównaniu obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (*AKL Calquence 2021*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby **w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych** wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszytcie Microsoft Excel® 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu (*AKL Calquence 2021*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 7.1, str. 76). Zaimplementowano również możliwość porównania wnioskowanej interwencji ze schematem FCR oraz przeprowadzono inne konieczne czynności adaptacyjne, między innymi, w celu spełniania minimalnych wymagań model rozszerzono o dodatkową funkcjonalność obejmującą kalkulację cen progowych oraz szczegółową prezentację wyników analizy wrażliwości.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.



Dla populacji pacjentów z postacią oporną bądź nawrotową CLL przeprowadzono odrębną analizę minimalizacji kosztów (zob. Rozdział 4.2, str. 41), dla której obliczenia przeprowadzono w ramach przygotowanego *de novo* modelu zawartego w skoroszycie Microsoft Excel® 2019.

W dalszych rozdziałach dotyczących metodyki oraz parametrów wejściowych modelu, o ile nie zaznaczono inaczej, opisy dotyczą modelu analizy kosztów-użyteczności dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych [REDACTED].

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

## 4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z wysokim ryzykiem genetycznym przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (akalabrutynib) oraz technologii opcjonalnych (chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem, bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem, schemat FCR), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim (dożywotnim) horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Calquence, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **155 514 zł**.

W ramach badania RCT III fazy *ELEVATE-TN* przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej trzech ramion leczenia: akalabrutynibu w monoterapii, akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem. W ramach niniejszego raportu poddawano ocenie akalabrutynib w monoterapii, wykazując jego wyższość w porównaniu do terapii skojarzonej obinutuzumabem i chlorambucylem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

Porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami w ramach populacji pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią CLL przeprowadzono w ramach **analizy minimalizacji-kosztów**. Spowodowane jest to wykazaniem równoważnej efektywności klinicznej pomiędzy wnioskowaną interwencją a ibrutynibem (szczegóły oceny efektywności przedstawiono w dokumencie *AKL Calquence 2021*), w obliczu czego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) odpowiednią techniką analityczną jest właśnie analiza minimalizacji-kosztów. W ramach badania *ELEVATE-RR* wykazano jednak istotną statystycznie przewagę akalabrutynibu nad ibrutynibem dotyczącą bezpieczeństwa leczenia. Jako drugorzędowy punkt końcowy w tym badaniu uwzględniono częstość występowania migotania przedsionków i dla tego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie różnicę: w ramieniu akalabrutynibu doświadczyło

tego zdarzenia 9,4% pacjentów (25 z 266), natomiast w ramieniu ibrutynibu 16,0% (42 z 263), różnicę w częstości występowania oszacowano na 6,6% (95% CI: -12,2 – -0,9%,  $p = 0,02$ ). Mając na uwadze istotność tego punktu końcowego zdecydowano się różnicować koszty leczenia z wykorzystaniem akalabrutynibu oraz ibrutynibu w zakresie kosztów leczenia migotania przedsionków. Pomimo znacznych postępów w leczeniu tego schorzenia, pozostaje ono jedną z głównych przyczyn udarów niedokrwiennych mózgu, niewydolności serca oraz wzrostu chorobowości i zgonów sercowo-naczyniowych (Hindricks 2021).

### 4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z **perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w porównaniu z kosztami płatnika publicznego, a w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za ocenianą interwencję, w ramach analizy ekonomicznej perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego i odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń.

### 4.4 Horyzont czasowy

W ramach analizy kosztów-użyteczności (pacjenci wcześniej nieleczeni) przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 30 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *ELEVATE-TN*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, mediana wieku pacjenta rozpoczynającego leczenie wyniosła 70 lat, co oznacza, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego kohorta pacjentów w modelu jest w wieku średnio 100 lat.

W ramach analizy minimalizacji-kosztów (pacjenci z r/r CLL) przyjęto **jednoroczny horyzont czasowy**. Jego długość jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT i pozwala na oszacowanie cyklicznych, powtarzalnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów (AOTMiT 2016).

## 4.5 Długość cyklu modelu

W analizie kosztów-użyteczności 30-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości **28 dni**. Długość cyklu modelu pokrywa się z długością pojedynczego cyklu leczenia akalabrutynibem.

W modelu zastosowano standardową **korektę połowy cyklu** uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu.

## 4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. **5,0% dla kosztów** i **3,5% dla efektów zdrowotnych**.

Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant analizy bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

## 5 Struktura modelu ekonomicznego

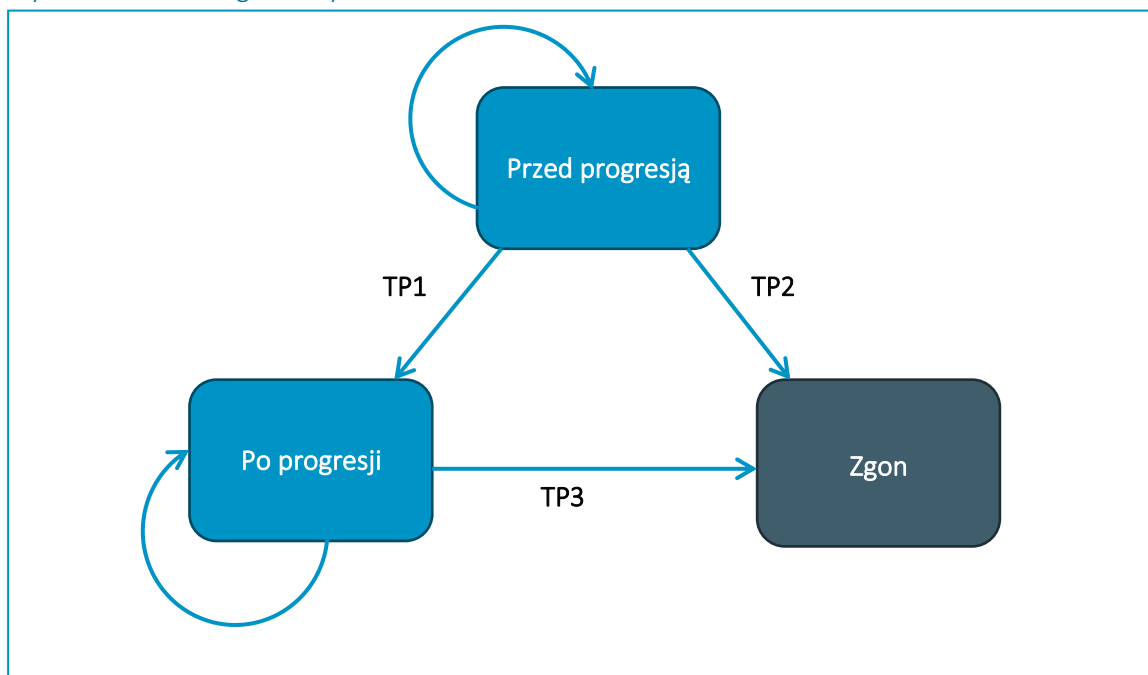
Model farmakoekonomiczny (zwanym dalej modelem) został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Excel 2019*, z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu globalnego przygotowana przez firmę *Parexel* została zaadaptowana przez autorów analizy do warunków specyficznych dla polskiego systemu ochrony zdrowia. Model elektroniczny pozwalający na pełne odtworzenie obliczeń przedstawionych w niniejszym dokumencie został dołączony do dokumentacji wniosku refundacyjnego. W ramach skoroszytu w trakcie adaptacji dołączono również moduł pozwalający na przeprowadzenie analizy minimalizacji-kosztów w populacji pacjentów z r/r CLL z komparatorem uwzględnionym w ramach tej populacji, tj. ibrutynibem. Omawiane w dalszej części dokumentu założenia oraz wartości parametrów wejściowych dotyczą natomiast wyłącznie modelu ekonomicznego wykorzystywanego do obliczeń w ramach analizy użyteczności-kosztów dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z wysokim ryzykiem genetycznym. Założenia modelu przygotowanego na potrzeby analizy minimalizacji kosztów omówiono odrębnie w Rozdziale 9 (str. 103).

Wykorzystany model posiada strukturę modelu semi-Markowa, w ramach którego uwzględniono trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby:

- Stan bez progresji (choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby,
- Zgon pacjenta.

W przeciwieństwie do konwencjonalnego modelu Markowa, model semi-Markowa rejestruje i śledzi każdą kohortę pacjentów przechodzących w stan progresji choroby w każdym cyklu przy użyciu stanów przejściowych (z ang. *Tunnel States*). Zabieg ten jest kluczowy, ponieważ po przejściu do stanu po progresji pacjenci doświadczają często pogorszenia ogólnej jakości życia, wynikającego między innymi ze stwierdzonej progresji i związanego z nią postępowania objawów. Ponadto technika ta zapewnia utrzymanie strukturalnej spójności pomiędzy stanem przeżycia przed progresją i przeżyciem całkowitym (nieguje występowanie niespójności logicznych, wynikających z przecinania się krzywych w wyniku niezależnej ekstrapolacji każdego z wyników). Podejście oparte na modelu kohortowym uznano za najwłaściwsze ze względu na ograniczone dowody na heterogeny wpływ indywidualnych cech pacjentów na przeżycie oraz przebieg choroby. Graficzną strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu semi-Markowa.



TP1 – prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przed progresją do stanu po progresji;  
 TP2 – prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przed progresją do zgonu pacjenta;  
 TP3 – prawdopodobieństwo przejścia ze stanu po progresji do zgonu pacjenta.

W modelu wykorzystano dane dotyczące czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP, z ang. *Time to Progression*) oraz czasu do zgonu pacjenta (TTd, z ang. *Time to Death*) w stanie przed progresją choroby, a także czasu przeżycia po progresji choroby (PPS, z ang. *Post-Progression Survival*) w celu uzyskania zależnych od czasu prawdopodobieństw przejścia (TP, z ang. *Transition Probabilities*), odpowiednio:

- **dla TP1:** dane z krzywej czasu do progresji choroby (TTP) pozyskane z analizy danych z poziomu pacjenta dotyczących PFS w ramach badania *ELEVATE-TN*,
- **dla TP2:** dane z krzywej czasu do zgonu przed progresją choroby (TTd) pozyskane z analizy danych z poziomu pacjenta dotyczących PFS w ramach badania *ELEVATE-TN*,
- **dla TP3:** dane z krzywej przeżycia po progresji choroby (PPS, z ang. *Post-Progression Survival*) pozyskane z łącznej analizy (z ang. *Pooled Analysis*) danych z badań *ELEVATE-TN* oraz *ASCEND*.

Ponieważ progresja choroby i śmierć przed progresją konkurują ze sobą i wykluczają się wzajemnie, TP1 i TP2 modelowano przy użyciu współzawodniczących równań ryzyka (z ang. *Competing Risk Equations*), opartych o dane z poziomu pacjenta (IPD, z ang. *Individual Patient Data*) dotyczących punktu końcowego czas przeżycia do progresji z badania *ELEVATE-TN*.

TP2 (śmiertelność przed progresją) i TP3 (PPS) ograniczono tak, by były równe lub większe od prawdopodobieństwa śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w populacji ogólnej, dopasowanej pod względem wieku i płci. Modelowanie czasu przeżycia po progresji (TP3) oparto na łącznej analizie danych IPD z badań *ELEVATE-TN* oraz *ASCEND*, ze względu na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu *ELEVATE-TN* (omówioną w rozdziale 2.4, str. 25).

Pacjenci wchodzący do modelu byli umieszczani w stanie przed progresją choroby. W zależności od przypisanej terapii pierwszej linii chorzy otrzymywali akalabrutynib lub jeden z komparatorów. Zgodnie z przyjętym założeniem, leczenie kontynuowano do progresji choroby lub śmierci przed progresją (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). Kolejne linie leczenia były wdrażane w zależności od postępującej progresji.

Przyjęto założenie, że efekt kolejnych terapii jest pośrednio uwzględniony w krzywych PPS, ponieważ w przypadku badań, na których oparto modelowanie, chorzy mogli otrzymywać inne terapie przeciwnowotworowe po progresji choroby. Koszt terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia dodawany jest w każdym cyklu w stanie po progresji (w trakcie określonego dla danej interwencji czasu trwania leczenia).

Każdemu stanowi modelu przypisano odpowiednią wartość użyteczności stanu zdrowia, dzięki czemu w połączeniu z wyznaczonym przy pomocy powyższej metodyki średniemu czasowi przebywania w danych stanach w okresie horyzontu czasowego analizy możliwe było wyznaczenie całkowitych skorygowanych o jakość życia lat (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*) związanych z daną interwencją.

W modelu ekonomicznym można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych rozdziałach analizy:

- Charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne),
- Parametry kliniczne wyznaczające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowotnych:
  - Modele przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
  - Modele przeżycia po progresji (PPS),

- Użyteczności stanów zdrowia:
  - Użyteczność w okresie wolnym od progresji (1L CLL),
  - Utrata użyteczności związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych,
  - Użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji (r/r CLL),
- Koszty i zużyte zasoby:
  - Koszty lekowe porównywanych interwencji,
  - Koszty podania leków,
  - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia,
  - Pozostałe koszty w okresie przed wystąpieniem progresji (diagnostyka, monitorowanie leczenia),
  - Koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji (włączając dalsze aktywne leczenie oraz terapię objawową),
  - Koszty opieki terminalnej.



## 6 Parametry kliniczne modelu

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *ELEVATE-TN* (Sharman 2020), randomizowanego badania klinicznego III fazy *ASCEND* (Ghia 2020) oraz przeprowadzonego porównania pośredniego (*AKL Calquence 2021*).

Skrócony opis metodyki oraz głównych wyników badania *ELEVATE-TN* przedstawiono w Załączniku 16.4 (str. 170). Jego pełny opis, w tym ocenę wiarygodności przedstawiono w ramach dokumentu analizy klinicznej (*AKL Calquence 2021*).

Metodykę obliczeń oraz wartości klinicznych parametrów wejściowych modelu analizy kosztów-żyteczności omówiono w kolejnych podrozdziałach.

### 6.1 Charakterystyka kohorty pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki wejściowe kohorty pacjentów wykorzystane w modelu. Oparte są one o charakterystykę kohorty włączonej do badania *ELEVATE-TN*.

Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	■
Odsetek kobiet	■
Średnia waga	■
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■

Źródło: dane od Wnioskodawcy z badania *ELEVATE-TN* udostępnione wraz z modelem globalnym.

### 6.2 Analiza przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu trójstanowego (zob. Rozdział 5, str. 45), w celu wyznaczenia proporcji chorych przebywających w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla każdej z porównywanych strategii leczenia CLL.

Czas przeżycia całkowitego w modelu wyznaczono jako sumę dwóch składowych: czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, z dodatkowym uwzględnieniem możliwości zgonu przed progresją.

W tym celu autorzy modelu globalnego bazując na danych z poziomu pacjenta (IPD) rozbili zdarzenia PFS (w które wchodzi zarówno progresję jak i zgonu pacjenta) na dwie kategorie: zdarzenia progresji choroby, na podstawie których wyznaczoną krzywą TTP (z ang. *Time to Progression*) oraz zdarzenia zgonu przed progresją, na podstawie których wyznaczoną krzywą TTd (z ang. *Time To Death*). Możliwość wystąpienia jednego z tych zdarzeń modelowana jest przy pomocy równań konkurencyjnego ryzyka. Czas przeżycia po progresji bazuje na krzywej PPS (z ang. *Post-Progression Survival*), w ramach której jedynym typem zdarzenia są zgonu pacjenta.

Metodyka ta pozwoliła na pominięcie w analizie niedojrzałych danych z badania *ELEVATE-TN* związanych z punktem końcowym „czas przeżycia całkowitego” (OS).

Na potrzeby ekstrapolacji krzywych poza horyzont badania, do danych w postaci krzywej Kaplana-Meiera (z punktem odcięcia danych 08.02.2019, mediana czasu obserwacji 28,3 miesięcy) dopasowano modele parametryczne stosowane standardowo w analizie przeżycia, tj. modele Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony model gamma i Gompertza.

Wyboru najlepiej dopasowanej krzywej do danych pierwotnych dokonano w oparciu o:

- Kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjne (BIC),
- Wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i danych pierwotnych (estymatora Kaplana-Meiera),
- Zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

W przypadkach punktów końcowych dotyczących śmiertelności (TTd, PPS), uzyskane krzywe przeżycia modyfikowano poprzez narzucenie odgórnego kryterium zakładającego, że śmiertelność kohorty w danym cyklu nie może być niższa od śmiertelności w populacji ogólnej (dopasowanej wiekowo).

Szczegółowy opis procesu dopasowania krzywych i wyboru modeli podstawowych PFS i PPS zamieszczono w kolejnych dwóch podrozdziałach.

W dniu 28.05.2021 opublikowane zostały dane z badania *ELEVATE-TN* z dłuższym okresem obserwacji wynoszącym blisko 4 lata (46,9 miesięcy z punktem odcięcia danych z dnia 11.09.2020) (*Sharman 2021*). Opublikowane nowe dane dotyczą między innymi czasu przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza ( ) oraz czasu przeżycia całkowitego (wyłącznie

w grupie ITT badania). Stanowiły one dodatkowe źródło informacji potwierdzające słuszność wybranych modeli dopasowania.

### 6.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Jak wspomniano wcześniej czas przeżycia wolnego od progresji modelowano przy pomocy równań konkurencyjnego ryzyka, uwzględniając dwie składowe wchodzące w ten punkt końcowy: zdarzenia progresji pacjenta (poprzez krzywą czasu do progresji, TTP) oraz zgony (poprzez krzywą czasu do zgonu, TTd). Takie rozbitcie było możliwe poprzez bezpośredni dostęp autorów modelu globalnego do danych z poziomu pacjenta badania *ELEVATE-TN*.

We wszystkich dopasowaniach korzystano z punktu końcowego ocenianego przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC, z ang. *Independent Review Comitee*), tj. głównej oceny w badaniu *ELEVATE-TN*. W analizie wykorzystywano dane z planowanej analizy śródkresowej z datą odcięcia danych 08.02.2019, omówione również w publikacji *Sharman 2020*. Część danych wykorzystanych w analizie nie została opublikowana, zostały one udostępnione autorom niniejszego raportu wraz z modelem globalnym.

Ze względu na wysoką skuteczność wnioskowanej interwencji oraz wykorzystanie danych z analizy śródkresowej, wszystkie dopasowania, z wyjątkiem krzywej TTP dla terapii skojarzonej CHB+OBI, opierają się na niedojrzałych danych, co w pewnym stopniu ogranicza ich wiarygodność. Niemniej jak podkreślano wcześniej, w międzyczasie opublikowane zostały dane z kolejnej analizy śródkresowej, dłuższej od pierwszej o blisko 2 lata, w związku z czym stanowiły dodatkowe źródło walidacji prawidłowości przyjętych dopasowań.

#### 6.2.1.1 Populacja pacjentów

Do danych z badania dopasowano dwa oddzielne modele parametryczne, odrębny do danych z ramion akalabrutynibu oraz ramienia komparatora (CHB+OBI). Ze względu na małą liczebność tej podgrupy w badaniu (zob. Załącznik 16.4, str. 170) zdecydowano się dokonać analizy łącznej (z ang. *Pooled Analysis*)

obu ramion akalabrutynibu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z obinutuzumabem), co z jednej strony zwiększa wiarygodność dopasowania, z drugiej jednak stanowi jedno z ograniczeń analizy.

Wyznaczoną krzywą dla terapii akalabrutynibu wykorzystano również jako krzywą bazową dla komparatorów spoza badania *ELEVATE-TN*, modelując ich efektywność przy pomocy hazardów względnych wyznaczonych w porównaniu pośrednim (*AKL Calquence 2021*).

### 6.2.1.1.1 Akalabrutynib

#### Czas do progresji (TTP)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

Tabela 9. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP - akalabrutynib

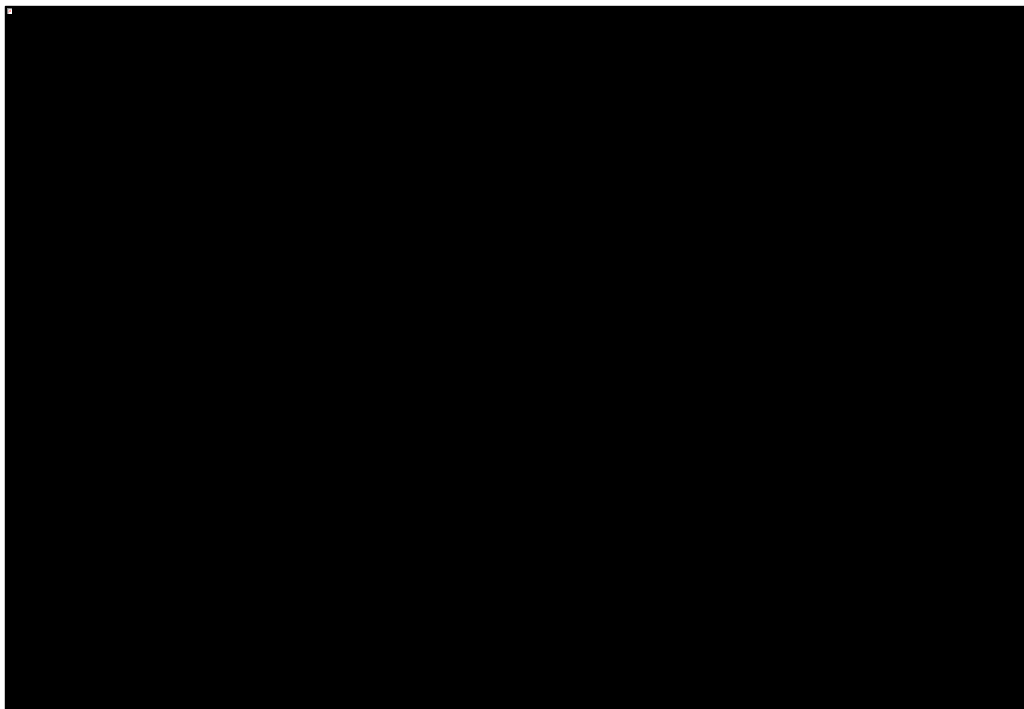
Model parametryczny	AIC	BIC
Log-normalny	76,53	80,27
Log-logistyczny	76,78	80,52
Weibulla	76,80	80,55
<b>Wykładniczy</b>	<b>77,19</b>	<b>79,06</b>
Gompertza	77,43	81,17
Uogólniony gamma	78,36	83,97

Wyłączając krzywą uogólnioną gamma, pozostałe modele można uznać za względnie równoważnie dobrze dopasowane na podstawie wartości kryteriów statystycznych. Niemniej, generowane przez nie długoterminowe prognozy dla TTP charakteryzują się znacznym rozrzutem (zob. Wykres 3).

Do modelowania punktu końcowego TTP dla tej podgrupy pacjentów wybrano **model wykładniczy**. Model ten, ze względu na zależność od wyłącznie jednego parametru jest mniej wrażliwy na dopasowania do ogona krzywej K-M, w którym zaobserwowano stosunkowo niewiele zdarzeń ze względu na cenzorowanie pacjentów na wcześniejszych etapach obserwacji. Wybrana krzywa parametryczna przechodzi również pozytywnie walidację z danymi z dłuższego okresu obserwacji w badaniu *ELEVATE-TN*, w którym w podgrupie pacjentów wartość PFS w 48 miesiącu oszacowano na w ramieniu akalabrutynibu (w ocenie progresji według badacza, *Sharman 2021*), tymczasem wartość wymodelowana krzywą wykładniczą wynosi .

Wykres na kolejnej stronie przedstawia krzywą Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne.

Wykres 3. Modele dopasowane do krzywej TTP – akalabrutynib, ██████████.



W poniższej tabeli przedstawiono parametry wybranego do analizy podstawowego modelu.

Tabela 10. Parametry modelu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTP - akalabrutynib, ██████████.

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

### Czas do zgonu pacjenta (przed progresją) (TTd)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

Tabela 11. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd - akalabrutynib, ██████████

Model parametryczny	AIC	BIC
Wykładniczy	67,39	69,26
Gompertza	68,51	72,26
Log-normalny	68,61	72,35
Log-logistyczny	68,95	72,69
Weibulla	69,00	72,74
Uogólniony gamma	69,14	74,75

Wszystkie dopasowane modele wykazują bardzo małe różnice w wartościach kryterium AIC. Ze względu na różnice w wartości kryterium Bayesowskiego za najlepiej dopasowany należy uznać model wykładniczy, zaś najgorzej – uogólniony gamma. Pozostałe modele wykazują równoważną jakość dopasowania do danych pierwotnych.

Wykres 4 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane modele parametryczne. Do analizy podstawowej wybrano ponownie **model wykładniczy**, ponieważ wykazuje najniższe wartości kryteriów dopasowania, zapewniając w ten sposób odpowiednie dopasowanie do okresu obserwacji w badaniu. Ponadto model wykładniczy charakteryzuje się łżejszym ogonem, zapewniając bardziej konserwatywne oszacowanie ekstrapolacji.

Wykres 4. Modele dopasowane do krzywej TTd – akalabrutynib, ██████████.

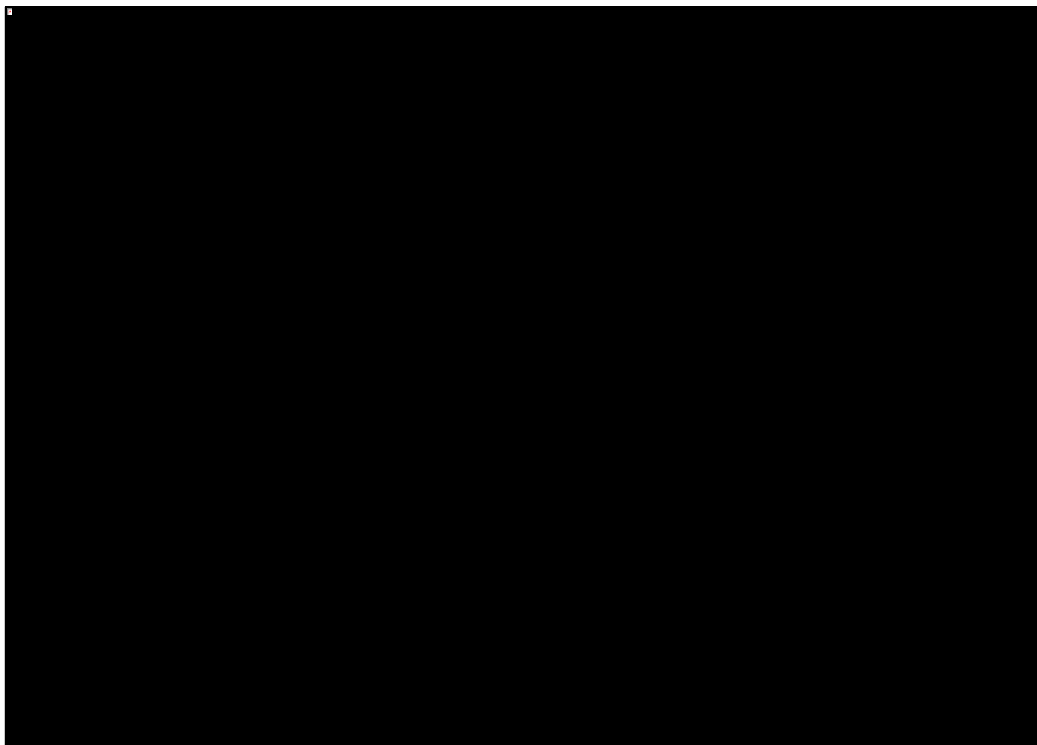


Tabela 12. Parametry modelu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd - akalabrutynib, ██████████.

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
██████	██████	██████	██████	██████

Dla większości horyzontu czasowego (mniej więcej od 90 miesiąca od momentu rozpoczęcia leczenia) prawdopodobieństwo przejścia pacjentów od stanu „przed progresją” do stanu „zgon pacjenta” w modelu, ze względu na niską śmiertelność uzyskaną z prognozy modelem parametrycznym, równe jest ryzyku zgonu w populacji ogólnej.

#### 6.2.1.1.2 Chlorambucyl + Obinutuzumab

##### Czas do progresji (TTP)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

Tabela 13. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP – CHB+OBI, [REDACTED]

Model parametryczny	AIC	BIC
Log-normalny	105,98	108,41
Log-logistyczny	106,40	108,83
Uogólniony gamma	107,42	111,08
Weibulla	108,14	110,58
Gompertza	111,59	114,03
Wykładniczy	115,72	116,94

Wszystkie krzywe zapewniają zarówno dobre dopasowanie do danych pierwotnych, jak i rozsądne długoterminowe ekstrapolacje poza horyzont obserwacji w badaniu (zob. Wykres 5). Do modelowania wybrano **krzywą log-normalną**, ponieważ związane z nią są najniższe wartości kryteriów AIC/BIC (ex aequo z krzywą log-logistyczną). Na podstawie wartości kryteriów statystycznych odrzucono natomiast między innymi krzywą wykładniczą, wykorzystywaną do modelowania tego punktu końcowego w ramieniu akalabrutynibu.

Dane z dłuższego okresu obserwacji w badaniu ELEVATE-TN wskazują, że wartość krzywej PFS w 48-miesiącu w ramieniu CHB+OBI wynosi około [REDACTED], natomiast w przypadku wymodelowanej krzywej równa jest ona [REDACTED].

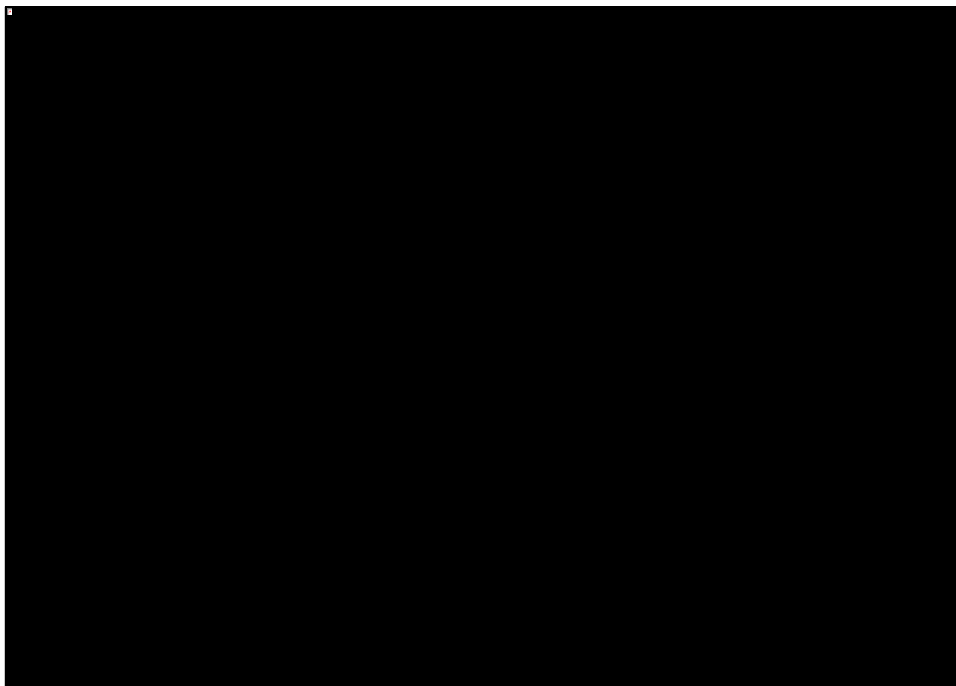
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Wykres 5. Modele dopasowane do krzywej TTP – CHB+OBI



W poniższej tabeli przedstawiono parametry wybranego do analizy podstawowego modelu.

Tabela 14. Parametry modelu log-normalnego dopasowanego do krzywej TTP – CHB+OBI,

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE

#### Czas do zgonu pacjenta (przed progresją) (TTd)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

Tabela 15. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd – CHB+OBI,

Model parametryczny	AIC	BIC
Log-normalny	36,44	38,88
Log-logistyczny	36,58	39,01
Weibulla	36,59	39,03
Uogólniony gamma	37,38	41,03

Model parametryczny	AIC	BIC
Wykładniczy	37,75	38,96
Gompertza	37,94	40,38

Prawie wszystkie modele parametryczne dopasowane do danych TTd z ramienia CHB+OBI badania *ELEVATE-TN* posiadają ciężkie ogony, jedynie model wykładniczy pozwala na wiarygodną ekstrapolację danych (zob. Wykres 6). Do analizy wybrano właśnie **model wykładniczy**, ze względu na odrzucenie prognoz pozostałych testowanych modeli. Niedojrzałość danych stanowiła w ich przypadku znaczny problem, ze względu na konieczność dopasowania wartości dwóch (trzech w przypadku krzywej uogólnionej gamma) parametrów, co doprowadziło do ich nadmiernego dopasowania do danych (z ang. *overfitting*).

Wykres 6. Modele dopasowane do krzywej TTd – CHB+OBI [REDACTED].

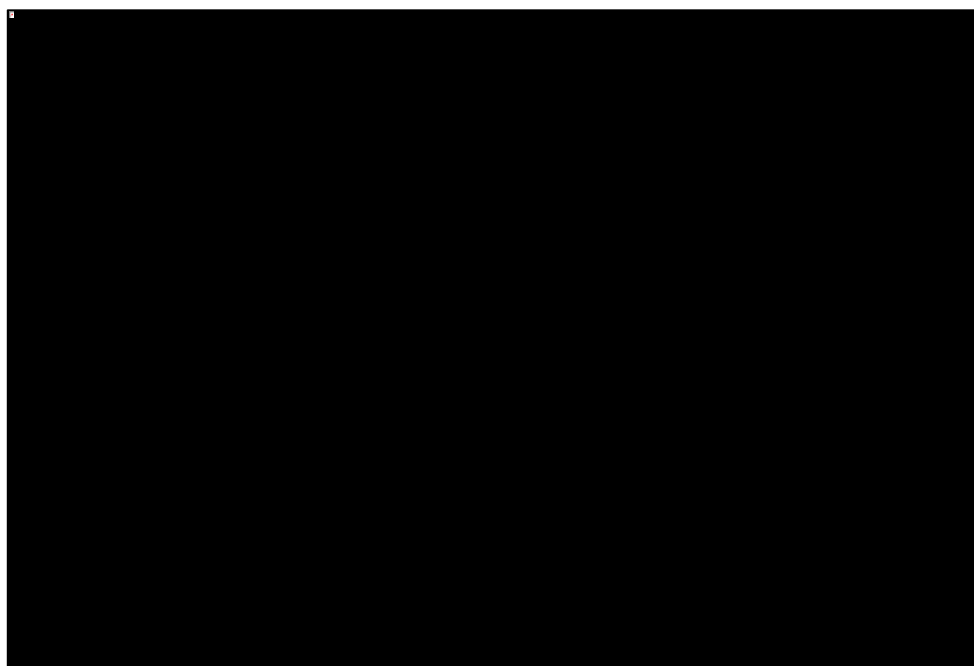


Tabela 16. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd – CHB+OBI, [REDACTED].

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ze względu na istotnie wyższą liczbę przypadków zgonu (przed progresją) w ramieniu CHB+OBI porównaniu z akalabrutynibem, wskaźnik śmiertelności przed progresją jest istotnie wyższy. Dlatego śmiertelność populacji ogólnej ogranicza (od dołu) krzywą TTd dopiero po około 150 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia.

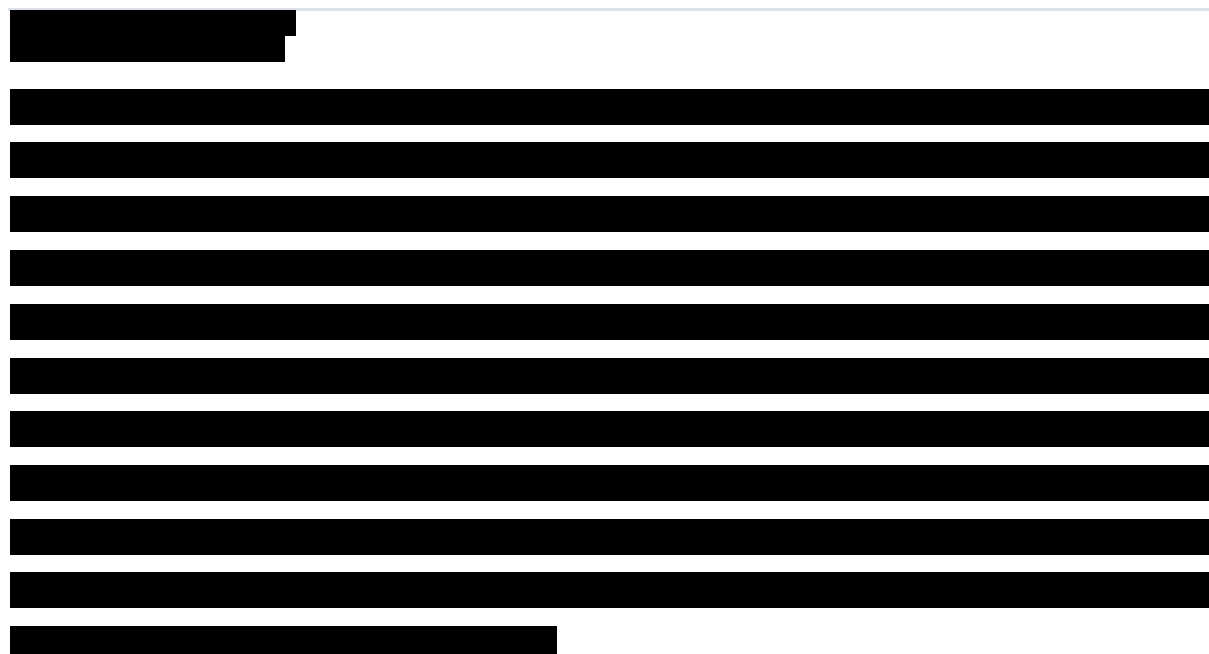
### 6.2.1.1.3 Porównanie pośrednie

Krzywe TTP oraz TTd dla komparatorów spoza badania ELEVATE-TN wyznaczono w oparciu o współczynniki hazardu względnego (HR, z ang. *Hazard Ratio*) dla PFS, wartości których oszacowano w porównaniu pośrednim metodą meta-analizy sieciowej, przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej (AKL *Calquence 2021*).



Tabela 17. [Redacted]

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





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.2.1.2 Populacja pacjentów [REDACTED]

Opisany w poprzednich podrozdziałach proces ekstrapolacji powtórzono dla danych z podgrupy pacjentów badania *ELEVATE-TN*, u których [REDACTED]. Ponownie dopasowano dwa oddzielne modele parametryczne do danych z ramienia akalabrutynibu oraz ramienia komparatora (CHB+OBI). [REDACTED]

Wyznaczone krzywe PFS (właściwie TTP, TTd) dla akalabrutynibu wykorzystano również jako krzywe bazowe dla komparatorów spoza badania *ELEVATE-TN*, modelując ich efektywność przy pomocy hazardów względnych wyznaczonych w porównaniu pośrednim (*AKL Calquence 2021*).

#### 6.2.1.2.1 Akalabrutynib

##### Czas do progresji (TTP)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

Tabela 18. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP - akalabrutynib, [REDACTED].

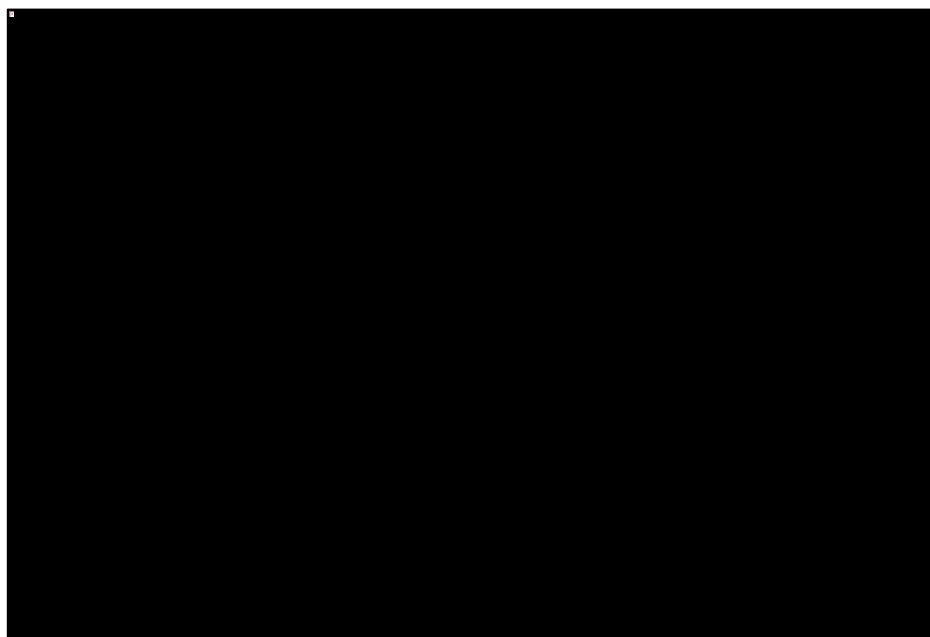
Model parametryczny	AIC	BIC
Gompertza	153,05	158,61
Weibulla	153,85	159,41
Log-logistyczny	154,11	159,66
Log-normalny	154,66	160,22
Uogólniony gamma	155,58	163,92
<b>Wykładniczy</b>	<b>157,58</b>	<b>160,36</b>

Dopasowane modele parametryczne dają bardzo różne długoterminowe prognozy dla TTP (zob. Wykres 7). W trakcie okresu obserwacji wszystkie modele zapewniają doskonałe dopasowanie do danych w postaci estymatora Kaplana-Meiera.

Do modelowania punktu końcowego TTP dla tej podgrupy wybrano **model wykładniczy**. Model ten jest mniej wrażliwy na dopasowania do ogona krzywej K-M, w którym zaobserwowano stosunkowo niewiele zdarzeń ze względu na cenzorowanie pacjentów na wcześniejszych etapach obserwacji. Model ten

wprawdzie został uznany za najgorzej dopasowany przez kryterium Akaike, jednakże kryterium Bayesowskie, które przykłada większą wagę do liczby parametrów danego modelu, uznało go za równoważnie dopasowane, co pozostałe modele (z wyłączeniem modelu uogólnionego gamma, który należy uznać na jego podstawie za źle dopasowany). Jako alternatywę dla wybranego modelu wykładniczego należy uznać model log-normalny. Jest to jedyny z dwuparametrowych modeli o przebiegu zbliżonym do modelu wykładniczego, przechodzi on również dobrze walidację z danymi z badania *ELEVATE-TN* o dłuższym okresie obserwacji – oszacowany z jego wykorzystaniem odsetek pacjentów z PFS w 48 miesiącu wynosi [REDACTED] natomiast w badaniu *ELEVATE-TN* w tej grupie pacjentów wyniósł on [REDACTED]. Wartość dla wybranego modelu wykładniczego wyniosła natomiast [REDACTED]. Porównanie tych wartości przemawia za wyborem modelu log-normalnego, należy jednak ponownie podkreślić, że liczba zaobserwowanych zdarzeń w ramieniu akalabrutynibu badania *ELEVATE-TN* może być niewystarczająca do dobrego dopasowania modeli wieloparametrowych, co przemawia za wyborem modelu wykładniczego. Wpływ tego wyboru na wyniki testowano w ramach analizy wrażliwości, w której do ekstrapolacji danych wybrano model log-normalny.

Wykres 7. Modele dopasowane do krzywej TTP – akalabrutynib, [REDACTED].



W poniższej tabeli przedstawiono wartości parametrów wybranego modelu.

Tabela 19. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTP - akalabrutynib, [REDACTED].

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Czas do zgonu pacjenta (przed progresją) (TTd)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych. Ze względu na brak zbieżności nie udało dopasować się modelu opisywanego przez rozkład uogólniony gamma.

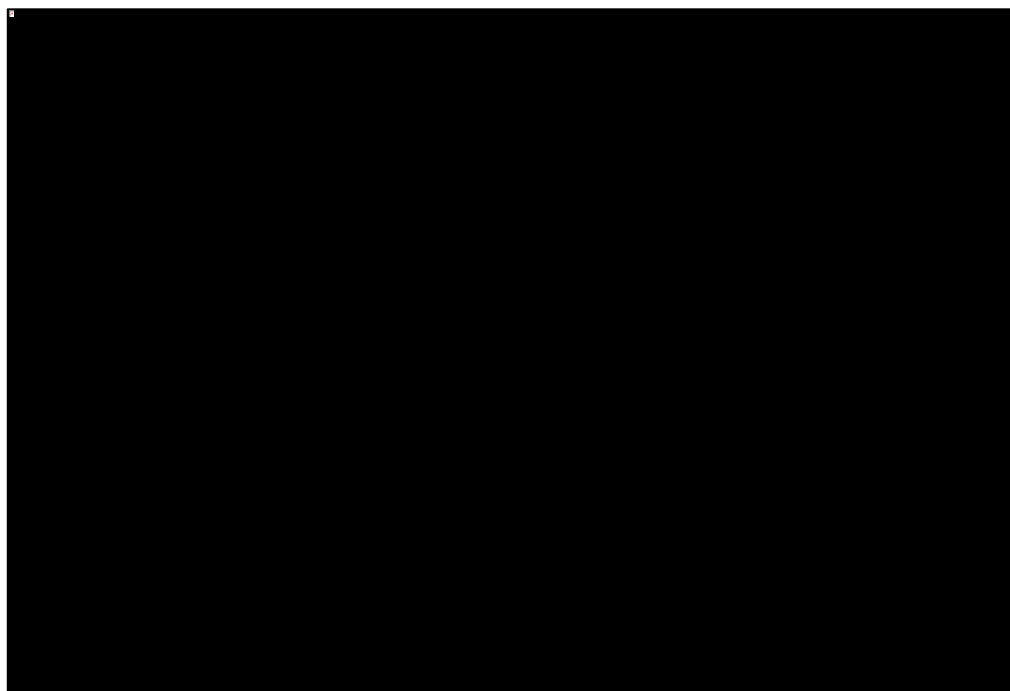
Tabela 20. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd - akalabrutynib, [REDACTED].

Model parametryczny	AIC	BIC
Wykładniczy	102,10	104,87
Gompertza	103,76	109,32
Weibulla	103,95	109,51
Log-logistyczny	103,98	109,54
Log-normalny	104,26	109,82

Wszystkie dopasowane modele wykazują bardzo małe różnice w wartościach AIC i BIC, zapewniając tym samym statystycznie dobre dopasowanie do obserwowanych danych.

Wykres 8 przedstawia krzywą Kaplana-Meiera i dopasowane modele parametryczne. Do analizy podstawowej wybrano **model wykładniczy**, ponieważ wykazuje najniższe wartości kryteriów dopasowania, zapewniając w ten sposób odpowiednie dopasowanie do okresu obserwacji w badaniu.

Wykres 8. Modele dopasowane do krzywej TTd – akalabrutynib, [REDACTED].



W poniższej tabeli przedstawiono wartości parametrów rozkładu wybranego do analizy podstawowej.

Tabela 21. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd - akalabrutynib, [REDACTED].

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dla większości horyzontu czasowego, w praktyce nawet w trakcie obserwacji w badaniu, prawdopodobieństwa przejścia pacjenta w modelu od stanu „przed progresją” do stanu „zgon pacjenta” modelowane są przy pomocy krzywej przeżycia w populacji ogólnej, ze względu na niską śmiertelność uzyskaną z prognozy modelem parametrycznym.

#### 6.2.1.2.2 Chlorambucyl + Obinutuzumab

##### Czas do progresji (TTP)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

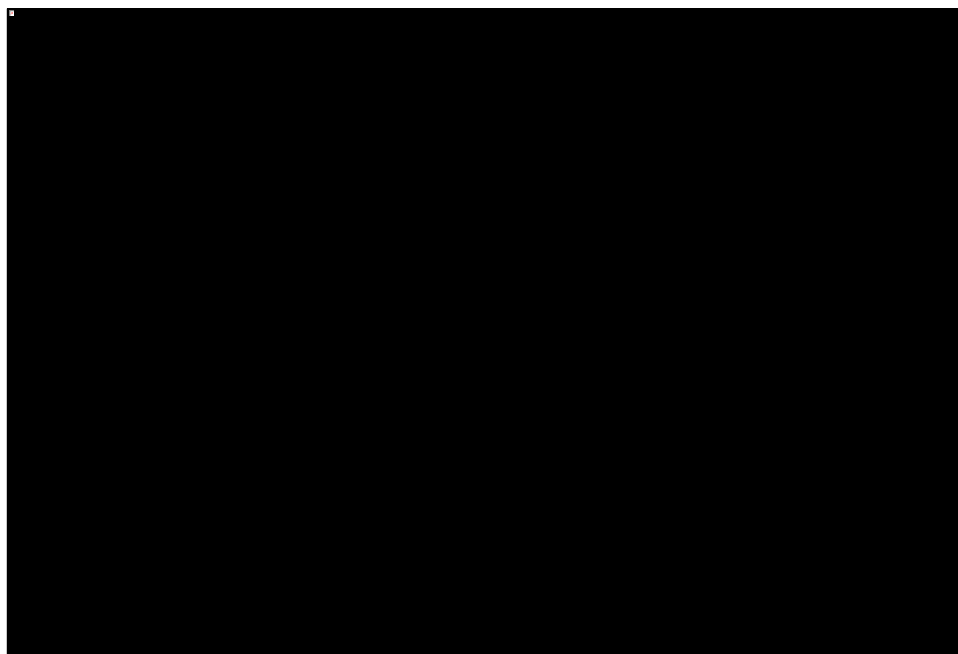


Tabela 22. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP – CHB+OBI, ██████████.

Model parametryczny	AIC	BIC
Uogólniony gamma	544,08	552,34
<b>Log-normalny</b>	<b>545,72</b>	<b>551,23</b>
Log-logistyczny	549,54	555,05
Weibulla	557,82	563,32
Gompertza	575,42	580,93
Wykładniczy	623,69	626,45

W przypadku tego dopasowania wartości kryteriów statystycznych natychmiast dyskwalifikują modele Weibulla, Gompertza oraz wykładniczy, które należy uznać za źle dopasowane do danych z badania *ELEVATE-TN*. Do modelowania wybrano **krzywą log-normalną**, uznając ją na podstawie inspekcji wizualnej przebiegu krzywych (zob. Wykres 9) za najlepiej oddającą charakter przebiegu progresji choroby w badaniu *ELEVATE-TN*. Należy odnotować niewielkie różnice pomiędzy wybraną krzywą log-normalną a krzywą log-logistyczną, która jednak charakteryzuje się nieznacznie cięższym ogonem. Krzywą uogólnioną gamma uznano za niedoszacowującą ryzyko progresji w okresie bezpośrednio po zakończeniu obserwacji w badaniu.

Wykres 9. Modele dopasowane do krzywej TTP – CHB+OBI, ██████████.



W poniższej tabeli podsumowano parametry krzywej wybranej do wariantu podstawowego.

Tabela 23. Parametry modelu log-normalnego dopasowanego do krzywej TTP – CHB+OBI, [REDACTED].

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Czas do zgonu pacjenta (przed progresją) (TTd)

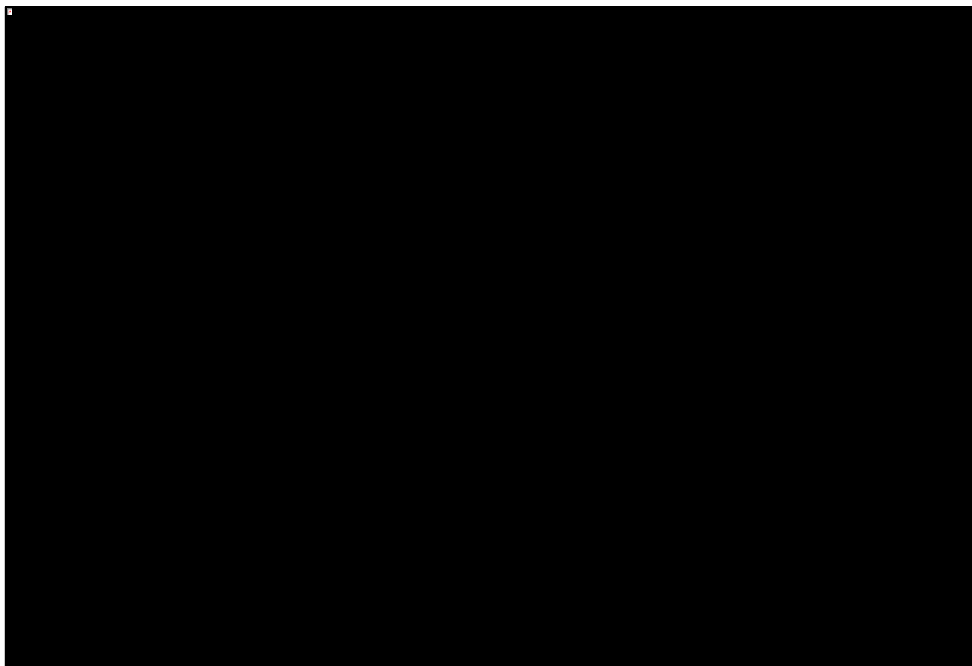
W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

Tabela 24. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd – CHB+OBI, [REDACTED].

Model parametryczny	AIC	BIC
Log-normalny	82,17	87,68
Weibulla	82,19	87,70
Log-logistyczny	82,21	87,72
Uogólniony gamma	84,16	92,42
<b>Wykładniczy</b>	<b>84,97</b>	<b>87,72</b>
Gompertza	86,15	91,66

Prawie wszystkie modele parametryczne dopasowane do danych TTd z ramienia CHB+OBI badania *ELEVATE-TN* wykazują ciężkie ogony (ponownie napotkano problem *overfittingu* do danych pierwotnych), z wyjątkiem modelu wykładniczego. Ponadto różnica w wartościach AIC (poza modelem Gompertza, który wykazał się istotnie gorszym dopasowaniem) między dopasowanymi rozkładami jest minimalna, co sugeruje, że wszystkie modele dobrze dopasowały się do danych pierwotnych. Do analizy wybrano **model wykładniczy**, ze względu na odrzucenie prognoz pozostałych testowanych modeli.

Wykres 10. Modele dopasowane do krzywej TTd – CHB+OBI, [REDACTED].



Wartości parametrów wybranego modelu wykładniczego przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd – CHB+OBI, [REDACTED].

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
Rate	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dla większości horyzontu czasowego, w praktyce nawet w trakcie obserwacji w badaniu, prawdopodobieństwa przejścia pacjenta w modelu od stanu „przed progresją” do stanu „zgon pacjenta” modelowane są przy pomocy krzywej przeżycia w populacji ogólnej, ze względu na niską śmiertelność uzyskaną z prognozy modelem parametrycznym.

#### 6.2.1.2.3 Porównanie pośrednie

Współczynniki hazardu względnego (HR, z ang. *Hazard Ratio*) dla szerokiego punktu końcowego PFS (szczegółowe punkty końcowe TTP i TTd nie są rutynowo udostępniane w ramach publikacji dotyczących badań klinicznych) oszacowano na podstawie meta-analizy sieciowej, przeprowadzonej w trakcie analizy klinicznej (AKL *Calquence 2021*).



Tabela 26.



### 6.2.2 Krzywe czasu przeżycia po progresji (PPS)

Ze względu na niedojrzałość danych z badania *ELEVATE-TN* w zakresie tego punktu końcowego (analogicznie jak ma to miejsce w przypadku OS, zob. Załącznik 16.4.2, str. 173) do konstrukcji krzywej PPS wykorzystano metodę analizy łącznej (z ang. *Pooled Analysis*), w której dane z poziomu pacjenta (IPD) z badania *ELEVATE-TN* (łącznie z obu ramion akalabrutynibu w przypadku wnioskowanej interwencji oraz z ramienia CHB+OBI w przypadku komparatorów) połączono z danymi uzyskanymi w ramach badania *ASCEND*. Nie zdecydowano się przeprowadzać oddzielnych analiz w podgrupach, wykorzystując pełny zestaw danych z populacji ITT (z ang. *Intention-to-Treat*) obu badań.

Dane dotyczące PPS z badania *ELEVATE-TN* wyodrębniono z danych pierwotnych z punktu końcowego OS, poprzez cenzurowanie zdarzeń zgonu, które wystąpiły przed progresją choroby (które zostały ujęte w modelu osobno, w krzywej TTd przez progresją).

Badanie *ASCEND* było międzynarodową, wielośrodkową, randomizowaną próbą kliniczną III fazy, prowadzoną bez zaślepienia. Badacze porównywali skuteczność akalabrutynibu w monoterapii ze stosowaną obecnie terapią, wybraną przez badacza (*investigator's choice*): rytuksymabem w skojarzeniu z idelalazybem lub bendamustyną, w leczeniu nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej (r/r CLL). Randomizowano łącznie 310 chorych: 155 do ramienia akalabrutynibu (AKA) oraz 155 do ramienia standardowej opieki medycznej (*investigator's choice*).

Połączenie danych z tych dwóch badań pozwoliło na analizę większej ilości zdarzeń, co jest kluczowym aspektem szczególnie w obliczu niedojrzałości danych dotyczących czasu przeżycia ogólnego (OS) w badaniu *ELEVATE-TN*.

Opisaną w kolejnych dwóch podrozdziałach metodykę oszacowania czasu przeżycia po progresji choroby należy uznać za konserwatywną, gdyż wynikające z niej oszacowanie ryzyka zgonu wskazuje na wyższe ryzyko w ramieniu akalabrutynibu w okresie pierwszych 167 miesięcy od rozpoczęcia leczenia niż w ramieniu komparatorów (dla których przyjęto wspólną metodykę modelowania czasu przeżycia po progresji). Po tym okresie ryzyka zgonów wyznaczone na podstawie ekstrapolacji ograniczane są od dołu przez ryzyko zgonu w populacji ogólnej, co zgodnie z przyjętą metodyką wyboru wyższej z tych wartości oznacza, że ryzyka zgonu we wszystkich ramionach są równe (i równe ryzyku zgonu w populacji ogólnej).

#### 6.2.2.1.1 Akalabrutynib

W obu ramionach akalabrutynibu (w monoterapii/w skojarzeniu z obinutuzumabem) badania *ELEVATE-TN* zaobserwowano bardzo niewiele zgonów – w momencie przeprowadzania analizy śródkresowej zaobserwowano odpowiednio: ■ zgonów w ramieniu AKA+OBI i ■ zgonów w ramieniu AKA. Ponadto liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja w ramionach akalabrutynibu również była niska. Aby zwiększyć liczebność próby, do analiz zsumowano zdarzenia zgonu po progresji z obu ramion akalabrutynibu. Ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów z grupy ryzyka (tj. z progresją), każdy zgon powoduje gwałtowny spadek prawdopodobieństwa przeżycia. Stąd opieranie się wyłącznie o dane z badania *ELEVATE-TN* może znacząco zaniżać PPS u pacjentów otrzymujących akalabrutynib z powodu błędu selekcji. Dodatkowo niedojrzałość danych oznacza, że modele parametryczne nie są w stanie zapewnić wiarygodnych ekstrapolacji.

Dlatego też zdecydowano się wykorzystać dane PPS dotyczące obu ramion akalabrutynibu w badaniu *ELEVATE-TN* (z oceny IRC), dodatkowo łącząc je z danymi z poziomu pacjenta z badania *ASCEND* (dotyczącymi punktu końcowego OS w ramieniu komparatora).

Badanie *ASCEND* przeprowadzono u pacjentów z postacią nawrotową lub oporną CLL. Całkowite przeżycie u pacjentów z r/r CLL zostało zatem użyte jako aproksymacja przeżycia po progresji w 1L (tj. PPS w modelu). Zbiór danych OS z badania *ASCEND* obejmował █ zgonów obserwowanych u 155 pacjentów zrandomizowanych do ramienia komparatora, co pozwoliło zredukować wpływ niedojrzałości danych na oszacowania efektywności.

Jednocześnie dane IPD dotyczące przeżycia z badania *ASCEND* nie zostały skorygowane względem populacji badania *ELEVATE-TN*. Każda próba dopasowania populacji badania *ASCEND* do charakterystyki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w badaniu *ELEVATE-TN*, zmniejszyłaby i tak już ograniczony zbiór danych dotyczących przeżycia. Należy zauważyć, że badanie *ASCEND* obejmowało pacjentów, którzy otrzymali nawet kilka wcześniejszych terapii, potencjalnie z gorszymi rokowaniami dotyczącymi przeżycia niż pacjenci, u których nastąpiła progresja w badaniu *ELEVATE-TN*.

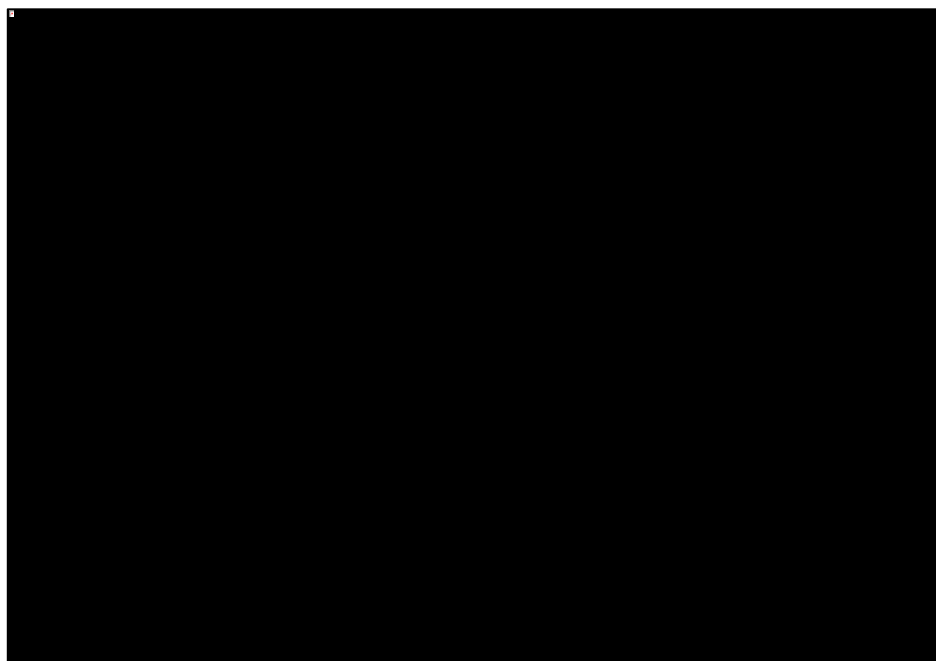
W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do łącznych danych pierwotnych z obu badań.

Tabela 27. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych PPS – akalabrutynib.

Model parametryczny	AIC	BIC
<b>Wykładniczy</b>	<b>247,61</b>	<b>250,82</b>
Log-normalny	247,68	254,11
Log-logistyczny	248,60	255,03
Weibulla	248,91	255,34
Uogólniony gamma	249,51	259,15
Gompertza	249,60	256,03

Model wykładniczy został uznany za najlepiej dopasowany zarówno na podstawie wizualnej inspekcji przebiegu krzywych, jak i wartości statystycznych kryteriów dopasowania AIC i BIC.

Tabela 28. Modele dopasowane do krzywej PPS – akalabrutynib.



W poniższej tabeli przedstawiono parametry modelu wykładniczego wykorzystywanego w analizie podstawowej.

Tabela 29. Parametry modelu wykładniczego dopasowanego do krzywej PPS – akalabrutynib.

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
█	█	█	█	█

#### 6.2.2.1.2 Komparatory

W modelu dla wszystkich komparatorów wykorzystano dane dotyczące PPS z ramienia CHB+OBI (według oceny IRC) z badania *ELEVATE-TN*, połączone z danymi z ramienia akalabrutynibu z badania *ASCEND*, przy wykorzystaniu analogicznej metodyki jak miało to miejsce w przypadku wnioskowanej interwencji. Wybór ramienia akalabrutynibu z badania *ASCEND*, jako jednego ze źródeł danych oparty jest o założenie, że w drugiej linii leczenia w ramach polskiej praktyki klinicznej pacjenci są leczeni interwencjami o podobnej do akalabrutynibu skuteczności, tj. ibrutynibem bądź wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Ze względu na brak danych dotyczących komparatorów spoza badania *ELEVATE-TN* (tj. B+R, FCR, CHB+R) zdecydowano się przyjąć założenie, że czas przeżycia po progresji będzie w ich przypadku zbliżony do

czasu przeżycia po progresji w przypadku zastosowania w pierwszej linii terapii skojarzonej CHB+OBI. Po progresji choroby w pierwszej linii, dalsza ścieżka leczenia w postaci odpornej lub nawrotowej CLL w praktyce klinicznej przebiega podobnie, tj. obejmuje głównie leczenie inhibitorami BCR (w obecnych warunkach refundacyjnych jest to przede wszystkim ibrutinib) – stąd przyjęcie założenia o równym czasie przeżycia po progresji w ich przypadku wydaje się być założeniem racjonalnym, motywowanym podobnym przebiegiem leczenia po progresji choroby i pozwalającym również w ich przypadku na korzystanie z danych z poziomu pacjenta badań *ELEVATE-TN* i *ASCEND*, bez potrzeby łączenia ich z innymi badaniami przy pomocy porównań pośrednich, które również miałyby negatywny wpływ na wiarygodność przeprowadzonego oszacowania.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do łącznych danych pierwotnych z obu badań.

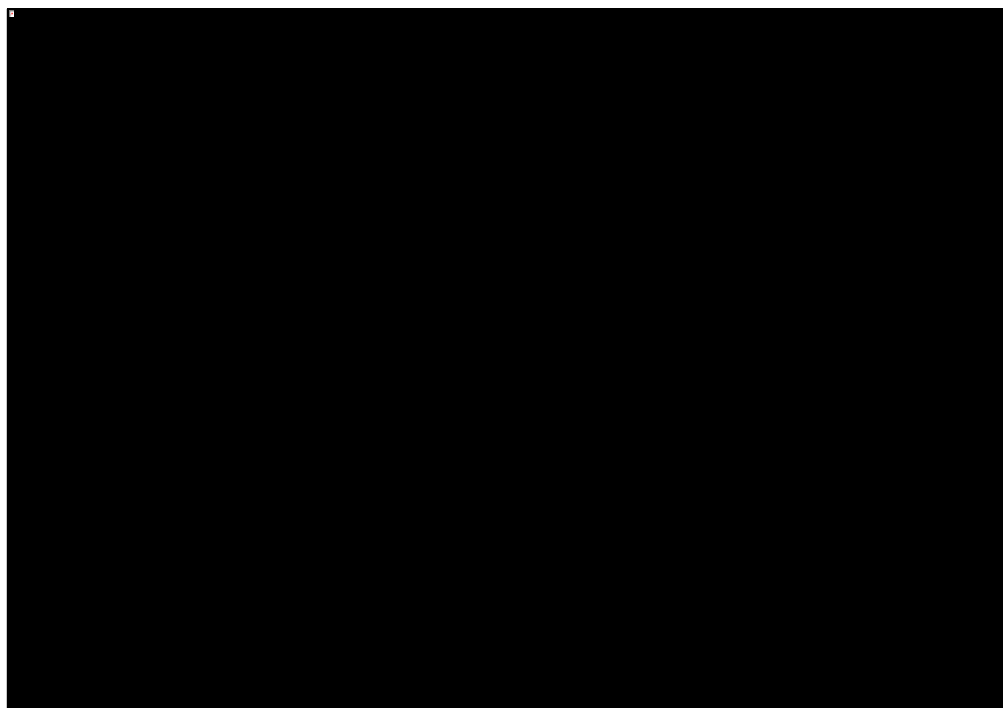
Tabela 30. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych PPS – komparatory (CHB+OBI, B+R, FCR).

Model parametryczny	AIC	BIC
Log-normalny	246,11	253,05
Log-logistyczny	246,80	253,74
Weibulla	246,96	253,90
Uogólniony gamma	247,97	258,37
Wykładniczy	248,68	252,15
Gompertza	248,80	255,74

**Model log-normalny** został uznany za najlepiej dopasowany na podstawie wizualnej inspekcji krzywej oraz wartości kryteriów dopasowania AIC i BIC. Na podstawie samych kryteriów statystycznych nie można jednak odrzucić żadnego z dopasowywanych modeli, gdyż różnice pomiędzy poszczególnymi modelami są dosyć nieznaczne.



Tabela 31. Modele dopasowane do krzywej PPS – komparatory (CHB+OBI, B+R, FCR, CHB+R).



Parametry modelu log-normalnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Parametry rozkładu log-normalnego dopasowanego do krzywej PPS – komparatory (CHB+OBI, B+R, FCR).

Parametr	Wartość	LCI	UCI	SE
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

### 6.3 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia 3. lub wyższym. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie danych badania *ELEVATE-TN* (dla akalabrutynibu oraz terapii skojarzonej OBI + CHB) oraz odpowiednich badań klinicznych dla pozostałych komparatorów: *ALLIANCE* (Woyach 2018) dla immunochemioterapii B+R oraz *CLL11* (Geode 2014) dla terapii skojarzonej CHB+R.

Badanie *ALLIANCE* było randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównywano ze sobą ibrutynib w skojarzeniu z rytuksymabem oraz standardową immunochemioterapię w postaci skojarzenia

bendamustyny i rytuksymabu. Badanie *CLL11* natomiast było prospektywnym badaniem III fazy z randomizacją, w którym porównywano ze sobą terapie skojarzone CHB+OBI i CHB+R. Pełny opis obu tych badań przedstawiono w dokumencie *AKL Calquence 2021* w związku z wykorzystaniem ich również w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. bądź 4. przyjęte w modelu przedstawia kolejna tabela.

Tabela 33. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Akalabrutynib (ELEVATE-TN)	CHB+OBI (ELEVATE-TN)	B+R, FCR (Woyach 2018)	CHB+R (Geode 2014)
Zwiększony poziom ALT/AST	■	■	0,00%	0,00%
Niedokrwistość	■	■	11,93%	4,44%
Krwawienie	■	■	0,00%	0,00%
Biegunka	■	■	0,00%	0,00%
Gorączka neutropeniczna	■	■	7,39%	1,78%
Nadciśnienie tętnicze	■	■	10,80%	0,00%
Zakażenia	■	■	8,52%	0,00%
Reakcje związane z wlewem	■	■	0,00%	0,00%
Leukopenia	■	■	0,00%	1,33%
Neutropenia	■	■	0,00%	26,67%
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	■	37,50%	0,00%
Zmniejszona liczba płytek	■	■	14,20%	0,00%
Wysypka	■	■	0,00%	0,00%
Małopłytkowość	■	■	0,00%	3,56%
Zespół rozpadu guza	■	■	0,00%	0,00%

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem (zob. Rozdział 8.4, str. 95). Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się także z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności zdrowia (zob. Rozdział 7.3.1, str. 85). Oba te efekty są naliczane w pierwszym cyklu modelu.

W ramach analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów r/r CLL uwzględniono występowanie migotania przedsionków w trakcie leczenia inhibitorami kinazy Brutona i jego wpływ na koszty porównywanych interwencji. Częstość występowania migotania przedsionków w ramieniu akalabrutynibu oraz ibrutynibu oszacowano na podstawie wyników badania *ELEVATE-RR* (Hillmen 2021), w którym stanowiła ona drugorzędny punkt końcowy.

Tabela 34. Ocena częstości występowania migotania przedsionków w ramach badania *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	Akalabrutynib	Ibrutynib
Migotanie przedsionków (każde zdarzenie)	██████████	██████████

Każdemu epizodowi przypisano koszt pojedynczej hospitalizacji, w trakcie której u pacjenta przeprowadza się rekomendowane badania diagnostyczne oraz decyduje o dalszym postępowaniu (zob. Rozdział 8.4, str. 95).

## 7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby (PFS),
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS),
- Zgon.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (*disutility*) związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

### 7.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

#### 7.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

#### 7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono 1 lipca 2021 r. w bazach informacji medycznych *MEDLINE* w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz

EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 35. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w CLL.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inne niż określona w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: brak progresji, progresja lub mogące służyć do walidacji wartości użyteczności w w/w stanach.	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej MEDLINE zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

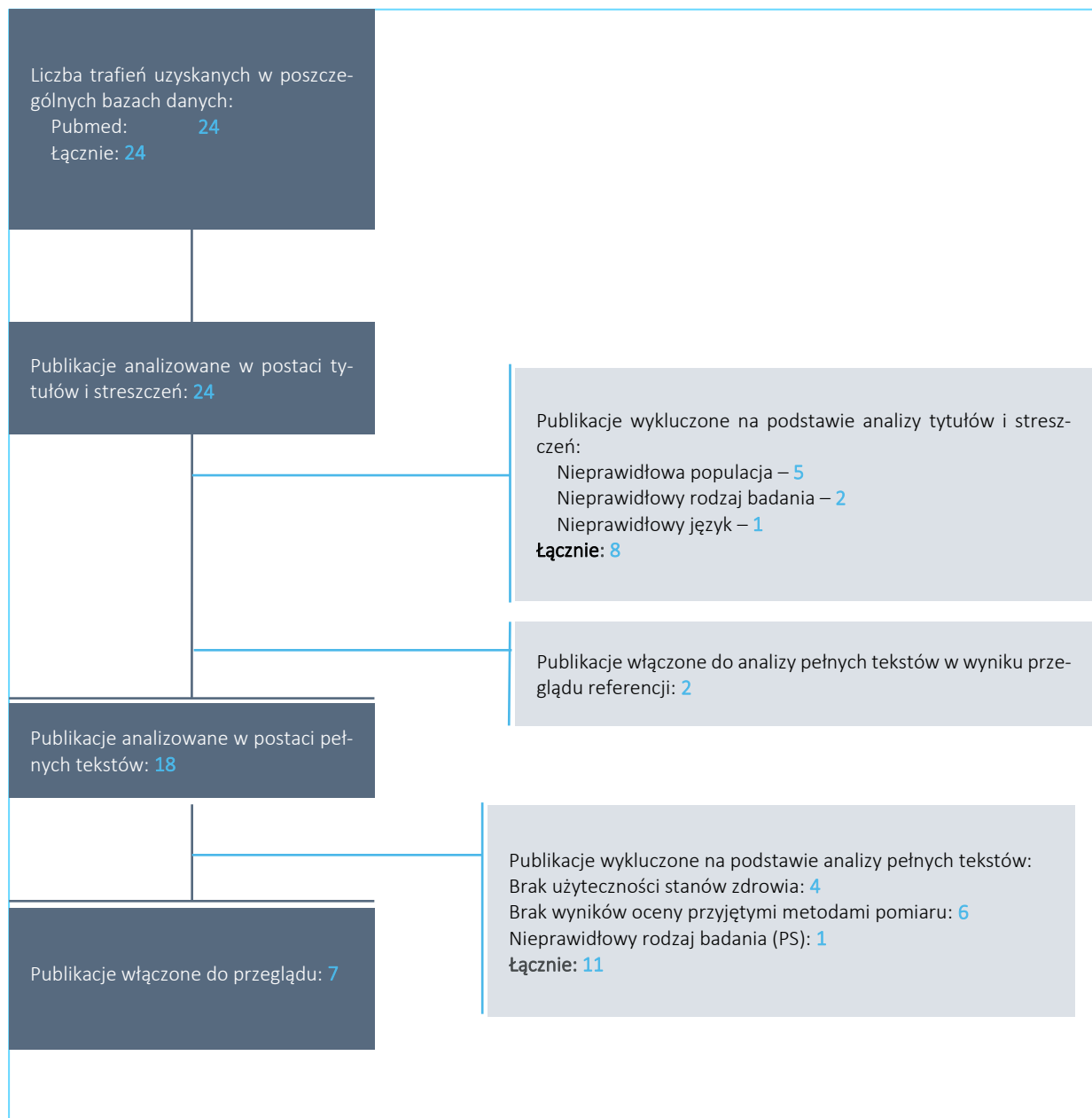
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia CLL.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphoblastic)	95 072
#2	leukaemia OR leukemia	344 773
#3	#1 AND #2	37 092
#4	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab]	28 229
#5	#3 AND #4	24
Data wyszukiwania: 01.07.2021		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 24 wyniki. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 16 prac (*Beusterien 2010, Chanan-Khan 2017, Cramer 2018, Dong 2020, Golicki 2020, Hatswell 2017, Herring 2016, Holtzer-Goor 2015, Kosmas 2015, Main 2010, Montillo 2019, Naik 2017, Paquete 2017, Passhos 2013, Soini 2016* oraz *Tolley 2013*). Przeanalizowano także referencje włączonych badań, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów włączono dodatkowo 2 publikacje (*Ferguson 2008, Hancock 2002*)

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem CLL.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **7 publikacji**: *Chanan-Khan 2018, Cramer 2018, Herring 2016, Holtzer-Goor 2015, Montillo 2019, Naik 2017* oraz *Pashos 2013*.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano pracę *Golicki 2020* będącą systematycznym przeglądem wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi, w tym CLL. Praca ta została wyłączona z niniejszego przeglądu ze względu na

rodzaj badania (przegląd systematyczny). Należy zaznaczyć, że wszystkie publikacje uwzględnione w badaniu *Golicki 2020* dotyczące chorych na CLL (*Chanan-Khan 2018, Herring 2016, Naik 2017, Pashos 2013*) zostały również odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, co potwierdza wysoką czułość strategii wyszukiwania.

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 37. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka <sup>^</sup>	Podane wartości użyteczności
<i>Chanan-Khan 2018</i>	Wieloośrodkowe badanie RCT <i>CONTINUUM</i> , mające na celu ocenę skuteczności leczenia podtrzymującego lenalidomidem; dodatkowym punktem końcowym była ocena HRQoL	<b>Populacja:</b> pacjenci z R/R CLL, otrzymujący wcześniej co najmniej 2 linie leczenia <b>Interwencja:</b> LEN (n = 160) vs PBO (n = 154)	FACT-Leu, EQ-5D	<u>Lenalidomid:</u> Wyjściowo: 0,825 (0,212) Cykl 3: 0,819 / Cykl 5: 0,816 / Cykl 7: 0,832 / Cykl 9: 0,821 / Cykl 11: 0,801 / Cykl 13: 0,808 / Cykl 15: 0,813 / Cykl 17: 0,817 / Cykl 19: 0,767 / Cykl 21: 0,77 / Cykl 23: 0,81 / Cykl 25: 0,788 / Cykl 27: 0,814 / Cykl 29: 0,79 / Cykl 31: 0,821 <u>Placebo:</u> Wyjściowo: 0,872 (0,157) Cykl 3: 0,84 / Cykl 5: 0,836 / Cykl 7: 0,841 / Cykl 9: 0,854 / Cykl 11: 0,813 / Cykl 13: 0,854 / Cykl 15: 0,836 / Cykl 17: 0,87 / Cykl 19: 0,843 / Cykl 21: 0,82 / Cykl 23: 0,803 / Cykl 25: 0,849 / Cykl 27: 0,832 / Cykl 29: 0,828 / Cykl 31: 0,816
<i>Cramer 2018</i>	Pełna publikacja dotycząca PROs z wieloośrodkowej próby RCT <i>HELIOS</i>	<b>Populacja:</b> chorzy z potwierdzoną R/R CLL lub SLL, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia <b>Interwencja:</b> IBR+BEN+R (n = 269) vs PBO+BEN+R (n = 271)	EQ-5D-5L	Wyjściowo (± SD): 0,79 (± 0,18)
<i>Herring 2016</i>	Badanie CEA; wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie badania <i>COMPLEMENT-1</i>	<b>Populacja:</b> chorzy z nieleczoną wcześniej CLL, Kanada i Wielka Brytania <b>Interwencja:</b> chlorambucyl + ofatumumab	EQ-5D-3L	<u>Chlorambucil +/- ofatumumab:</u> Wyjściowo: 0,75 Odpowiedź całkowita: 0,78 Odpowiedź częściowa: 0,79 Choroba stabilna: 0,76 Progresja: 0,75



Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka <sup>^</sup>	Podane wartości użyteczności
Holtzer-Goor 2016	Wieloośrodkowe badanie jakości życia chorych z CLL.	<b>Populacja:</b> pacjenci z CLL (N = 144), Holandia	EQ-5D, EORTC QLQ-CLL16, EQ-5D VAS	Populacja całkowita chorych na CLL: 0,85 Populacja całkowita chorych na CLL (standaryzacja wg wieku i płci): 0,89 Brak aktywnego leczenia: 0,89 „watch and wait” + chlorambucyl: 0,82 Inne leczenie: 0,85 „watch and wait”: 0,88 „watch and wait” (standaryzacja wg wieku i płci): 0,88 W czasie leczenia chlorambucylem: 0,81 W czasie leczenia chlorambucylem (standaryzacja wg wieku i płci): 0,90
Montillo 2019	Wieloośrodkowe badanie RCT mające na celu ocenę jakości życia chorych z CLL	<b>Populacja:</b> pacjenci z R/R CLL <b>Interwencja:</b> IDELA + R + BEN vs PBO + R + BEN	EQ-5D, EQ-5D VAS	Wyjściowo (± SD): IDELA + R + BEN: 0,78 ± 0,217 PBO + R + BEN: 0,78 ± 0,228
Naik 2017	Badanie mające na celu ocenę jakości i życia w populacji osób, które przeżyły po leczeniu nowotworu (w tabeli przedstawiono wyniki dla populacji CLL)	<b>Populacja:</b> pacjenci z przebyłym nowotworem (m.in. CLL)	EQ-5D-3L	Kanada: 0,9 (SE: ± 0,05) Wielka Brytania: 0,86 (SE: ± 0,08) Stany Zjednoczone: 0,89 (SE: ± 0,05)
Pashos 2013	Pełna publikacja dotycząca PROs z prospektywnego badania obserwacyjnego Connect <sup>®</sup> CLL; analiza wyników w podziale ze względu na płeć	<b>Populacja:</b> pacjenci z CLL, Stany Zjednoczone	EQ-5D, FACT-Leu, BFI	Kobiety: 0,81 Mężczyźni: 0,90

<sup>^</sup> w niektórych analizach autorzy przedstawiali ocenę użyteczności przy użyciu kilku metod, które zostały wymienione w tabeli.

Do oceny jakości życia chorych z CLL autorzy analizowanych publikacji wykorzystali liczne narzędzia pomiarowe. Na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki uzyskane przy pomocy metod pomiarowych preferowanych przez AOTMiT (kwestionariusz EQ-5D). Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia CLL wskazują generalnie na obniżoną jakość życia chorych w stadium progresji choroby w porównaniu do uzyskanych wartości wyjściowych. Wyniki oceny jakości życia pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL i nawrotową lub oporną CLL były podobne. Proces wyboru zestawów użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.3 (str. 84).

### 7.1.3 Przegląd użyteczności wykorzystanych w analizach NICE

Dodatkowo wykonano przeszukiwanie wartości użyteczności przyjętych w raportach brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych NICE, dotyczących leków stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na

przewlekłą białaczkę limfocytową. W wyniku przeszukiwania zidentyfikowano 10 ocen technologii medycznych przeprowadzonych przez agencję NICE. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę raportów zidentyfikowanych na stronie internetowej agencji oraz wartości i źródła przyjętych użyteczności.

Tabela 38. Wartości użyteczności wykorzystane w raportach ocenianych przez agencję NICE.

Źródło [ID raportu]	Wskazanie	Interwencja	Źródło użyteczności	Metoda pomiaru	Wartości użyteczności
NICE TA119	1L CLL	F lub FC vs CHB	Hancock 2002	EORTC QLQ-C30	Odpowiedź: 0,80
			Holzner 2001	FACT-G	Progresja / aktywna choroba: 0,60
			Doorduijn 2005	EQ-5D	Wyjściowo: 0,74
NICE TA174	1L CLL	FCR vs FC vs CHB	Hancock 2002 Holzner 2001	EORTC QLQ-C30 FACT-G	Przeżycie wolne od progresji: 0,80 Progresja: 0,60
NICE TA193	R/R CLL	FCR vs CHB vs F vs CHOP	Hancock 2002	EORTC QLQ-C30 FACT-G	Przeżycie wolne od progresji: 0,80 Progresja: 0,60
NICE TA216	1L CLL	BEN vs CHB	Beusterien 2010	EQ-5D mapowane z EORTCC30	Odpowiedź całkowita: 0,83 Odpowiedź częściowa: 0,76 Choroba stabilna: 0,70 Progresja: 0,60
NICE TA343	1L CLL	CHB + OBI vs R + CHB vs BEN vs B+R	Kosmas 2015	TTO	Przeżycie wolne od progresji, początkowa terapia doustna: 0,71 Przeżycie wolne od progresji, terapia dożylna: 0,67 Przeżycie wolne od progresji, terapia początkowa, zwiększona liczba wizyt w szpitalu: 0,55 Przeżycie wolne od progresji, brak leczenia: 0,82 Progresja po 1 linii: 0,660 Przeżycie wolne od progresji po 2 linii: 0,550 Przeżycie wolne od progresji bez 2 linii: 0,71 Dalsza progresja: 0,59 Nawrót choroby po kolejnej linii leczenia: 0,42
NICE TA359	1L CLL R/R CLL	IDELA + R vs R vs OFA vs BSC	Badanie Study 116	EQ-5D	Stan przed progresją, brak leczenia: 0,748
			Dretzke 2010	EQ-5D	Brak progresji: 0,800
			Hancock et al. 2002	EQ-5D	Progresja: 0,600

Źródło [ID raportu]	Wskazanie	Interwencja	Źródło użyteczności	Metoda pomiaru	Wartości użyteczności
NICE TA429	1L CLL R/R CLL	R/R CLL: IBR vs wybór lekarza vs BEN + R vs IDEL + R vs OFA	<i>Badanie RESO-NATE</i>	EQ-5D-5L	Przeżycie wolne od progresji/ wyjątkowo: 0,799
		1L CLL: IBR vs AKA ± GSK vs IDELA + R vs BSC	<i>Badanie RESO-NATE, Beusterien 2010</i>	EQ-5D-5L, TTO	Progresja: 0,665
NICE TA487	R/R CLL	1L BCRI-F CLL: WEN vs ALEM ± GSK vs BSC	<i>Badanie M14-032</i>	EQ-5D	Przeżycie wolne od progresji: 0,853
	1L BCRI-F CLL	R/R CLL: WEN vs praktyka kliniczna vs BSC	<i>Dretzke 2010</i>	EQ-5D	Progresja: 0,600
NICE TA561	R/R CLL	WEN + R vs IBR vs IDELA + R	<i>Study 116</i>	EQ-5D	Przeżycie wolne od progresji: 0,748
			<i>Dretzke 2010</i>	EQ-5D	Progresja: 0,600
NICE ID1613	1L CLL	AKA vs OBI + CHB	<i>ELEVATE-TN</i>	EQ-5D-3L	Przeżycie wolne od progresji: wartość zaczerpnięta
			<i>Holzner 2004</i>	EORTC-QLQ-C30 /FACT-G	Progresja: 0,60

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (z ang. *best supportive care*).

## 7.2 Użyteczności z badania *ELEVATE-TN*

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w populacji ITT próby RCT *ELEVATE-TN*. Z analizy wykluczono oceny, w których wyniki były niekompletne (brak wyników w którejkolwiek domenie kwestionariusza EQ-5D lub EQ-5D VAS) lub które zostały błędnie przeprowadzone.

Wartości użyteczności stanów zdrowia podano w oparciu o preferencje społeczne populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, przy użyciu zestawów wartości opracowanych dla EQ-5D-3L. W zastosowanej wersji kwestionariusza do oceny poszczególnych domen używa się trzech poziomów przypisanych do cyfr: 1 (brak problemów), 2 (umiarkowane problemy) i 3 (znaczne problemy).

W tabeli poniżej (Tabela 39) przedstawiono wyniki względem oceny stanu zdrowotnego (przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie po progresji): według oceny IRC oraz w ocenie badaczy. Średnie war-

tości oceny jakości życia przedstawiono w podgrupach względem przyjmowanego przez pacjentów leczenia (akalabrutynib w monoterapii [AKA] lub w skojarzeniu z obinutuzumabem [AKA + OBI] oraz chlórambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem [CHB + OBI]) oraz ogółem.

Tabela 39. Użyteczności w badaniu *ELEVATE-TN*.

Interwencja	Progresja choroby w ocenie badaczy				Progresja choroby w ocenie IRC			
	Przeżycie bez progresji		Przeżycie po progresji		Przeżycie bez progresji		Przeżycie po progresji	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)
AKA	█	█	█	█	█	█	█	█
AKA + OBI	█	█	█	█	█	█	█	█
CHB + OBI	█	█	█	█	█	█	█	█
Ogółem	█	█	█	█	█	█	█	█

Uzyskane wyniki dotyczące użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z *ELEVATE-TN* są dość wysokie. Warto zaznaczyć, że spośród pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, formularz EQ-5D uzupełniło jedynie █, w związku z czym nie uzyskano wyniku od ponad połowy pacjentów, przez co wyniki nie są wiarygodne.

### 7.3 Użyteczności przyjęte w modelu

Wartości użyteczności odnalezione w *ELEVATE-TN* uznano za zbyt optymistyczne w porównaniu do pozostałych badań przeprowadzonych w populacji chorych o tożsamym rozpoznaniu i nie do końca wiarygodne ze względu na niski odsetek pacjentów, od których badacze uzyskali wyniki oceny jakości życia (EQ-5D). W związku z tym, w modelu w scenariuszu podstawowym zdecydowano się wykorzystywać użyteczności stanów zdrowia przyjęte również w ramach oceny agencji NICE wniosku refundacyjnego *TA561* dotyczącego oceny wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem (*NICE TA561*). Użyteczności wykorzystane w wyżej wymienionej analizie zostały pozytywnie ocenione przez agencję NICE, dodatkowo zaś wartość po progresji choroby (0,600) była wykorzystywana w kilku innych ocenach NICE dotyczących leczenia CLL (m.in. *NICE TA487*, *NICE TA359*, *NICE TA174*, *NICE TA193*), co dodatkowo waliduje jej wiarygodność.

Tabela 40. Użyteczności przyjęte w modelu (na podstawie NICE TA561).

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności
Przeżycie bez progresji	0,748
Przeżycie po progresji	0,600
Zgon	0,000

### 7.3.1 Obniżenie użyteczności związane z AEs

W modelu uwzględniono także obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Częstotliwość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu natężenia 3. lub 4. przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 73). Czas trwania danego zdarzenia niepożądanego oraz średnią wartość obniżenia użyteczności w momencie jego wystąpienia (z ang. *disutility*) wyznaczono w oparciu o przegląd dotychczas przyjmowanych wartości w ramach wniosków refundacyjnych ocenianych przez agencję NICE oraz badania *Wehler 2018*, zidentyfikowanego jako potencjalne źródło przez autorów modelu globalnego.

W poniższej tabeli przedstawiono wartość obniżenia użyteczności związana z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Tabela 41. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżenia użyteczności	Średni czas trwania	Obniżenie użyteczności w modelu <sup>1)</sup>	Źródło
Zwiększony poziom ALT/AST	-0,05	21 dni	-0,003	NICE TA561
Niedokrwistość	-0,09	23 dni	-0,006	NICE TA561
Krwawienie	-0,22	14 dni	-0,008	Wehler 2018
Biegunka	-0,20	3 dni	-0,002	NICE TA359
Gorączka neutropeniczna	-0,20	4 dni	-0,002	NICE TA359
Nadciśnienie tętnicze	-0,02	21 dni	-0,001	Wehler 2018
Zakażenia	-0,22	14 dni	-0,008	Wehler 2018
Reakcje związane z wlewem	-0,20	4 dni	-0,002	NICE TA561
Leukopenia	-0,16	15 dni	-0,007	NICE TA561
Neutropenia	-0,16	15 dni	-0,007	NICE TA561
Zmniejszona liczba neutrofilii	-0,16	15 dni	-0,007	NICE TA561
Zmniejszona liczba płytek	-0,05	21 dni	-0,003	NICE TA561

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżenia użyteczności	Średni czas trwania	Obniżenie użyteczności w modelu <sup>1)</sup>	Źródło
Wysypka	-0,03	21 dni	-0,002	<i>NICE TA403</i>
Małopłytkowość	-0,11	23 dni	-0,007	<i>NICE TA561</i>
Zespół rozpadu guza	-0,22	14 dni	-0,008	<i>Wehler 2018</i>

<sup>1)</sup> Obliczone jako wartość obniżenia użyteczności / 365,25 \* średni czas trwania.

Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs naliczono jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu.

## 8 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem przewlekłej białaczki limfocytowej.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ 21/06/2021).

W ramach analizy kosztów interwencji oraz komparatorów wykorzystano również dane z przetargów dotyczących dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu *platforma-zakupowa.pl*, na podstawie których oszacowano koszty jednostkowe części substancji czynnych. Koszty monitorowania stanu pacjenta w trakcie leczenia, a także średni koszt innych świadczeń związanych z CLL oparto o dane NFZ udostępniane w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl* oraz wyceny świadczeń publikowane w rozporządzeniach Prezesa NFZ.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Warto podkreślić, że na etapie analizy kosztów ustalono brak występowania dopłat świadczeniobiorców do leków stosowanych w ramionach wnioskowanej interwencji oraz komparatorów, a ewentualne koszty pacjenta ponoszone w trakcie leczenia ograniczają się wyłącznie do kosztów kwalifikowalnych do kategorii kosztów pośrednich, których zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) nie należy uwzględniać z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, ograniczając się wyłącznie do bezpośrednich kosztów medycznych.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach. Rozdziały analizy kosztów, w ramach kategorii uwzględnionych w analizie minimalizacji-kosztów (r/r CLL) przedstawiają dodatkowo założenia dotyczące tej analizy.

## 8.1 Koszty lekowe

### 8.1.1 Koszty lekowe akalabrutynibu

Na podstawie wniosku o objęcie refundacją produktu Calquence® we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w analizie założono realizację leczenia akalabrutynibem w ramach programu lekowego, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Calquence® zostały przedstawione w Rozdziale 2.5 (str. 26).

W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące preparatu akalabrutynibu.

Tabela 42. Informacje dotyczące preparatu akalabrutynib w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Dawka	Opakowanie	Droga podania
Calquence®	kapsułka twarda	200 mg/dobę	60 kapsułek	doustna

W kolejnej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych leku Calquence.

Tabela 43. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®.

Kategoria	Cena
<b>Calquence, 60 kapsułek a 100 mg</b>	
Cena zbytu netto	██████████
Cena hurtowa brutto	██████████
Limit finansowania	██████████

W analizie przyjęto cenę za opakowanie Calquence® równą ██████████.

Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg w odstępach co 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg. Przedstawione dawkowanie stosuje się u chorych z CLL bez względu na masę ciała. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Calquence® w monoterapii stosowanie leku Calquence® zalecane jest do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych (*ChPL Calquence*). W związku z tym w modelu przyjęto, że leczenie trwa do momentu progresji choroby (lub zgonu pacjenta). Oznacza to, że na 1 rok leczenia przypada 730,5 (= 365,25 x 2) podań leku Calquence®.



Kalkulację kosztów jednostkowych akalabrutynibu przeprowadzono oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS). [REDACTED]

Tabela 44. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu.

Wariant	Koszt lekowy na podanie	Liczba podań [rocznie]	Roczny koszt terapii <sup>1)</sup>	Koszt terapii na cykl modelu (28 dni)
Bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	730,5	[REDACTED]	[REDACTED]
Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>1)</sup> Przy założeniu stałego dawkowania i braku przerw leczenia.

Koszty lekowe naliczono w każdym cyklu, w którym pacjent przyjmował leczenie. Czas trwania terapii określono na podstawie modelowania czasu do progresji lub zgonu pacjenta (zob. Rozdział 6.2.1, str. 51), przyjmując tym samym, że krzywa PFS jest wystarczającą aproksymacją krzywej TTD (z ang. *Time to Treatment Discontinuation*) – jest to założenie konserwatywne, zawiązujące koszty wnioskowanej interwencji w modelu, gdyż zakłada ono, że pacjenci nie przerywają leczenia z innych powodów poza progresją choroby lub zgonem.

W przypadku analizy minimalizacji-kosztów uwzględniono całkowity roczny koszt pacjentoterapii akalabrutynibem wedle rekomendowanego dawkowania, bez analizy zmian dawki, przerw leczenia i podobnych aspektów.

### 8.1.2 Koszty lekowe pozostałych interwencji

Odnosnie uwzględnionych w ramach niniejszej analizy komparatorów, w ramach leczenia pierwszej linii CLL uwzględniono następujące schematy:

- Schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem,
- Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem,
- Rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem.

W ramach leczenia populacji pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, zgodnie z rozważaniami przedstawionymi w rozdziale 2.3., jako komparator uwzględniono:

- Ibrutynib w monoterapii,

Dodatkowo wyznaczono również koszty lekowe terapii skojarzonej wenetoklaksem i rytuksymabem (WEN+R), która stosowana jest u części pacjentów w ramach kolejnej linii leczenia, po progresji w pierwszej linii.

Substancje czynne stosowane w schematach immunochemioterapii CLL są finansowane ze środków budżetowych w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii lub w ramach programów lekowych. Koszty poszczególnych preparatów za miligram obliczono w oparciu o średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii oraz w oparciu o odnalezione postępowania przetargowe (*platformazakupowa.pl*, dane z ostatniego odnalezonego rozstrzygniętego przetargu na dostawy danej substancji czynnej).

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania poszczególnych interwencji.

Tabela 45. Schematy dawkowania interwencji uwzględnionych w modelu (FCR, B+R i CHB+OBI, IBR, WEN+R).

Wybrane leczenie	Droga podania	Dawka	Dni cyklu leczenia	Długość cyklu leczenia
<b>Leczenie pierwszej linii CLL (1L)</b>				
FCR	F	<i>i.v.</i>	▪ 25 mg/m <sup>2</sup>	▪ 1.-3.
	C	<i>i.v.</i>	▪ 250 mg/m <sup>2</sup>	▪ 1.-3.
	R	<i>i.v.</i>	▪ cykl 1.: 375 mg/m ▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m <sup>2</sup>	▪ cykl 1.: 1. ▪ cykle 2.-6.: 1.
B+R	B	<i>i.v.</i>	▪ w 1. linii: 90 mg/m <sup>2</sup> ▪ w 2. linii i kolejnych: 70 mg/m <sup>2</sup>	▪ 1.-2.
	R	<i>i.v.</i>	▪ cykl 1.: 375 mg/m ▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m <sup>2</sup>	▪ cykl 1.: 1. ▪ cykle 2.-6.: 1.
CHB+OBI	CHB	<i>p.o.</i>	▪ 0,5 mg/kg mc	▪ 1., 15.
	OBI	<i>i.v.</i>	▪ 1000 mg	▪ cykl 1.: 1., 8., 15. ▪ cykle 2.-6.: 1.
CHB+R	R	<i>i.v.</i>	▪ cykl 1.: 375 mg/m ▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m <sup>2</sup>	▪ cykl 1.: 1. ▪ cykle 2.-6.: 1.
	CHB	<i>p.o.</i>	▪ 0,5 mg/kg mc	▪ 1., 15.
<b>Leczenie postaci odpornej lub przerzutowej CLL (r/r)</b>				
IBR	<i>p.o.</i>	▪ 420 mg	▪ Codziennie (raz na dobę)	28 dni

Wybrane leczenie	Droga podania	Dawka	Dni cyklu leczenia	Długość cyklu leczenia	
WEN+R	W	<i>p.o.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w 1. tygodniu: 20 mg</li> <li>▪ w 2. tygodniu: 50 mg</li> <li>▪ w 3. tygodniu: 100 mg</li> <li>▪ w 4. tygodniu: 200 mg</li> <li>▪ w 5. tygodniu i kolejnych: 400 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Codziennie (raz na dobę)</li> </ul>	7 dni
	R	<i>i.v.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cykl 1.: 375 mg/m</li> <li>▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cykl 1.: 1.</li> <li>▪ cykle 2.-6.: 1.</li> </ul>	28 dni

FCR – schemat leczenia fludarabina (F), cyklofosfamid (C), rytuksymab (R);

B+R – terapia skojarzona: bendamustyna (B) i rytuksymab (R);

CHB+OBI – terapia skojarzona: obinutuzumab (OBI) i chlorambucyl (CHB);

IBR – ibrutynib

WEN+R – terapia skojarzona: wenetoklaks (W) i rytuksymab (R)

*p.o.* – podanie doustne (*per os*);

*i.v.* – podanie dożylnie (*intravenous*);

mc – masa ciała.

W modelu kosztów-użyteczności (1L CLL) koszt lekowy naliczany jest w każdym cyklu, w którym kontynuowane jest leczenie daną interwencją (według krzywych PFS lub odgórnego ograniczenia dla danego komponentu terapii). W przypadku rytuksymabu (w ramach FCR bądź B+R) wyznaczoną średnią dawkę na cykl równą 479 mg/m<sup>2</sup>, uwzględniającą różne dawkowanie w pierwszym oraz kolejnych cyklach leczenia.

W modelu analizy minimalizacji-kosztów (r/r CLL) obliczono roczny koszt stosowania ibrutynibu, poprzez dokładne odtworzenie schematu dawkowania, dzięki czemu nie przyjmowano w tym zakresie żadnych dodatkowych założeń, związanych między innymi z różnymi dawkami leków w poszczególnych cyklach leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania kosztów jednostkowych (za mg) poszczególnych leków wchodzących w skład terapii opcjonalnych. Wybierając źródło ceny jednostkowej dla danej substancji w pierwszej kolejności korzystano z publikowanych przez NFZ średnich kosztów rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych bądź chemioterapii (najnowsza publikacja dotyczy danych z marca 2021, *DGL 27/05/2021*). Zestawienie danych z przetargów znajduje się w arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model analizy ekonomicznej (zakładka „Przetargi 25.06.2021”).

Tabela 46. Obliczenie ceny za miligram w dostępnych prezentacjach ocenianej interwencji i komparatorów.

Lek/Prezentacja	Sposób podania	Cena za miligram substancji czynnej	Źródło oszacowania
<b>Leczenie pierwszej linii CLL (1L)</b>			
Fludarabina	i.v.	3,6677 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu ( <i>platformazakupowa.pl</i> )
Cyklofosfamid	i.v.	0,0577 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu ( <i>platformazakupowa.pl</i> )
Rytuksymab	i.v.	3,8196 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (03.2021)
Bendamustyna	i.v.	2,2684 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (03.2021)
Obinutuzumab	i.v.	6,3137 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu ( <i>platformazakupowa.pl</i> )
Chlorambucyl	p.o.	1,6238 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu ( <i>platformazakupowa.pl</i> )
<b>Leczenie postaci odpornej lub przerzutowej CLL (r/r)</b>			
Wenetoklaks	p.o.	1,5364 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu ( <i>platformazakupowa.pl</i> )
Rytuksymab	i.v.	3,8196 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (03.2021)
Ibrutynib	p.o.	0,8968 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu ( <i>platformazakupowa.pl</i> )

Koszt leczenia wyznaczono poprzez pomnożenie dawki na cykl modelu, wyrażonej w miligramach (wyznaczonej na podstawie schematów dawkowania, zob. Tabela 45) oraz ceny za miligram substancji czynnej (zob. Tabela 46).

## 8.2 Koszt administracji i podania leków

W analizie uwzględniono różne sposoby rozliczenia wizyt związanych z administracją leczenia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji – przykładowo, w ramach programu le-

kowego koszt administracji ustalony jest zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi rozliczania świadczeń udzielanych w ramach programów lekowych (DGL 59/2021). Poniżej opisane koszty naliczono zarówno dla leków stosowanych w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.

Dla leków, które dostępne są w formie doustnej, tj. w postaci tabletek bądź kapsułek, założono, że wydanie leku będzie się odbywać w ramach standardowych wizyt związanych z monitorowaniem leczenia pacjenta, w związku z czym nie będzie ono generować dodatkowych kosztów.

W przypadku leków podawanych drogą dożylną, przy każdorazowym podaniu leku naliczono koszt jednego z dwóch świadczeń: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” w wysokości **389,92 zł** (DGL 91/2021), dla leków refundowanych poza programami lekowym (np. bendamustyna) lub „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” w wysokości **486,72 zł** (DGL 59/2021), dla leków refundowanych w ramach programu lekowego (np. obinutuzumab).

Koszty administracji podsumowuje Tabela 47.

Tabela 47. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia.

Sposób podania	Świadczenie	Koszt jednostkowy	Komentarz
Doustnie	-	0,00 zł	Wydanie leku w ramach wizyt związanych z monitorowaniem leczenia.
Dożylnie (w ramach PL)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 zł	Przy każdej administracji leku
Dożylnie (poza PL)	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 zł	Przy każdej administracji leku

Koszty podania leków uwzględniono zarówno w analizie CUA w 1L CLL, jak i analizie CMA przeprowadzonej dla wskazania r/r CLL.

### 8.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

W modelu wydzielono trzy rodzaje diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, w zależności od stanu w jakim przebywa obecnie pacjent:

- W trakcie leczenia w ramach programu lekowego,
- W trakcie leczenia poza programem lekowym,

Dla terapii w ramach programu lekowego (w tym wnioskowanej interwencji), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym.

Leczenie CLL odbywa się obecnie w ramach trzech programów lekowych: B.79 (obinutuzumab), B.92 (ibrutinib) oraz B.103 (wenetoklaks), z których każdy ma oddzielną wartość rocznego ryczałtu diagnostycznego.

Tabela 48. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (DGL 59/2021).

Program lekowy	Wysokość ryczałtu diagnostycznego
B.79- Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)	2 207,00 zł
B.92- Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)	2 598,00 zł
B.103- Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)	2 166,00 zł (średnia kosztów 1 roku: 3 242,00 zł oraz 2. roku: 1 090,00 zł)

Ze względu na porównywalny zakres badań diagnostycznych, a także wskazań do kwalifikacji do leczenia, dla akalabrutynibu przyjęto, że wysokość ryczałtu diagnostycznego będzie równa wysokości w programie B.92, w ramach którego refundowany jest ibrutinib, tj. wyniesie **2 598,00 zł/rok**.

W przypadku terapii o z góry ustalonym maksymalnym okresie trwania poniżej jednego roku, ryczałt diagnostyczny należy rozliczać proporcjonalnie do czasu spędzonego w programie, w stosunku do maksymalnego czasu leczenia. Spośród interwencji uwzględnionych w modelu i stosowanych w ramach programu lekowego, jedynie leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem ma ograniczony odgórnie maksymalny czas trwania leczenia wynoszący poniżej jednego roku – sześć 28-dniowych cykli. Pozostałe interwencje stosowane są aż do progresji choroby albo spełnienia innego z określonych kryteriów wyłączenia z programu lekowego (w przypadku terapii WEN+R leczenie w programie może trwać maksymalnie 2 lata (MZ 21/06/2021), jednak nie ma to wpływu na powyższe obliczenia). Z tego powodu w każdym cyklu leczenia CHB+OBI, naliczono 1/6 wysokości ryczałtu diagnostycznego, zaś w przypadku pozostałych interwencji – proporcjonalnie do długości cyklu, tj. 28/365,25.

Dla chemioterapii stosowanej poza programem lekowym koszty diagnostyki oraz monitorowania rozliczane są w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o koszcie **270,40 zł**

(DGL 91/2021). Przyjęto, że podczas leczenia chemioterapią (także w okresie po progresji choroby) koszty tego świadczenia będą w modelu naliczane z częstotliwością równą jednego miesiąca.

Powyższą metodykę oszacowania kosztów diagnostyki oraz monitorowania uwzględniono zarówno w analizie CUA dla 1L CLL, jak i analizie CMA dla wskazania r/r CLL, ze względu na zidentyfikowane różnice w zakresie wysokości ryczałtów diagnostycznych pomiędzy poszczególnymi programami lekowymi skierowanymi na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.

## 8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Oceny kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych dokonano poprzez dopasowanie do poszczególnych zdarzeń niepożądanych odpowiednich Jednorodnych Grup Pacjenta, w ramach których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji związanej z danym typem zdarzenia niepożądanego oraz oszacowanie średniego kosztu jednostki hospitalizacji w tej grupie, na podstawie danych za 2019 rok udostępnionych przez NFZ w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl*.

Poniższa tabela przedstawia szczegóły oszacowania kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych III lub IV stopnia nasilenia uwzględnionych w analizie.

Tabela 49. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania
Zwiększony poziom ALT/AST	0,00 zł	Założenie własne
Niedokrwistość	580,17 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI w 2019 roku
Krwawienie	1 434,65 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI w 2019 roku
Biegunka	1 695,24 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ w 2019 roku
Gorączka neutropeniczna	580,17 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI w 2019 roku
Nadciśnienie tętnicze	1 457,41 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż. w 2019 roku

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania
Zakażenia	1 434,65 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI w 2019 roku
Reakcje związane z wlewem	0,00 zł	Założenie własne
Leukopenia	580,17 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI w 2019 roku
Neutropenia	580,17 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI w 2019 roku
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,00 zł	Założenie własne
Zmniejszona liczba płytek	0,00 zł	Założenie własne
Wysypka	0,00 zł	Założenie własne
Małopłytkowość	580,17 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI w 2019 roku
Zespół rozpadu guza	1 798,10 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP K26 ZABURZENIA WODNOELEKTROLITOWE w 2019 roku

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstotliwości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 6.3 (str. 71) wyznaczono następujące koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramionach modelu.

Tabela 50. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
Akalabrutynib	384,14 zł
FCR/B+R	391,68 zł
Obinutuzumab + Chlorambucyl	711,66 zł
Rytuksymab + Chlorambucyl	219,18 zł

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Dodatkowo na potrzeby oceny kosztów terapii stosowanych w r/r CLL oszacowano również koszt pojedynczej hospitalizacji diagnostycznej związanej z rozpoznaniem u pacjenta migotania przedsionków (AF, z ang. *Atrial Fibrillation*).



Tabela 51. Koszty hospitalizacji diagnostycznej w ramach leczenia migotania przedsionków.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania
Migotanie przedsionków	1 711,33 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie E61 ZABURZENIA RYTMU SERCA > 69 R.Ż. LUB Z PW w 2019 roku

Ze względu na przyjętą długość horyzontu czasowego w ramach analizy CMA (w wariancie podstawowym równą 1 rok) koszt pojedynczej hospitalizacji w ramach wskazanej grupy JGP jest jedynym uwzględnionym w analizie kosztem związanym z incydem AF. Jak wynika z analizy świadczeń rozliczanych w ramach tej grupy, standardowym postępowaniem z pacjentem jest przeprowadzenie badań diagnostyki sercowo-naczyniowej (np. elektrokardiografii), szczegółowego wywiadu diagnostycznego oraz różnych badań laboratoryjnych (do najczęściej przeprowadzanych należą kreatynina, sód, potas, glukoza, TSH i czas protrombinowy). U około połowy pacjentów przeprowadza się również badaniem ultrasonograficzne serca, a u co trzeciego pacjenta również RTG klatki piersiowej. Zakres przeprowadzanych badań diagnostycznych jest zgodny z najnowszymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*Hindricks 2021*). Wspomniane zalecenia wskazują również, że u wybranych chorych z grupy wysokiego ryzyka (do której wchodzi między innymi pacjenci z nowotworami) należy rozważyć długoterminowe monitorowanie elektrokardiograficzne, a także ocenić adekwatność leczenia farmakologicznego. W farmakoterapii AF szczególne znaczenie ma doustne leczenie przeciwzakrzepowe przy użyciu antagonistów witaminy K lub leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K, które prowadzi do istotnego zmniejszenia częstości występowania udarów mózgu oraz śmiertelności u pacjentów z AF (*Hindricks 2021*).

Leczenie migotania przedsionków może mieć więc charakter przewlekły, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, do której niewątpliwie kwalifikują się pacjenci wchodzący w skład rozważanej populacji docelowej (średni wiek > 60 lat, choroba nowotworowa) – należy uznać zatem, że uwzględnienie w analizie kosztów wyłącznie kosztów początkowej diagnostyki jest postępowaniem konserwatywnym, gdyż całkowity rzeczywisty koszt tego zdarzenia może być znacząco wyższy i być generowany przez cały okres przeżycia pacjenta.

## 8.5 Koszty świadczeń zdrowotnych wynikających z opieki nad chorymi z CLL

W modelu naliczono również koszty związane z ogólną opieką nad pacjentami z CLL, w skład której wchodzi między innymi:

- Badania laboratoryjne (np. liczba krwinek, poziom glukozy),
- Wizyty u lekarza specjalisty (hematolog),
- Prześwietlenia rentgenowskie okolic klatki piersiowej,
- Transfuzje krwi,
- Biopsję oraz badania szpiku kostnego.

W zakresie liczby zużywanych zasobów opieki zdrowotnej dokonano dodatkowo rozróżnienia na stan przed progresją oraz po progresji choroby, ze względu na zarówno wzrost zużycia wynikający z pogorszenia się stanu pacjenta po progresji, jak i faktu, że przed progresją część ze świadczeń rozliczana jest w ramach monitorowania leczenia, np. w programie lekowym. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu oszacowano na podstawie informacji dostarczonych przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym, natomiast koszt poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie odpowiednich rozporządzeń Prezesa NFZ lub w przypadku braku takowych, oszacowano koszt na podstawie średniej z kosztów usług komercyjnych. Założenia oraz przeprowadzone obliczenia przedstawiono w skróty Microsoft Excel® z modelem ekonomicznym, stanowiącym załącznik do dokumentu. Wyszczególnione rodzaje i koszty wspomnianych powyżej świadczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej.

Zasoby	Zużycie zasobów rocznie	Zużycie w przeliczeniu na 28-dniowy cykl	Średni koszt zużycia jednego zasobu	Źródło oszacowania
<b>Stan przed progresją choroby</b>				
Morfologia krwi pełna	4	0,31	9,80 zł	średni koszt wyliczony na podstawie cen usług komercyjnych
Poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH)	3	0,23	6,90 zł	średni koszt wyliczony na podstawie cen usług komercyjnych
Wizyta u lekarza specjalisty (hematolog)	2	0,15	44 zł	ZARZĄDZENIE Nr 25/2020/DSOZ, zał. 5 (5a), W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
<b>Ogółem</b>				<b>11,34 zł</b>
<b>Stan po progresji choroby</b>				
Morfologia krwi pełna	8	0,61	9,80 zł	średni koszt wyliczony na podstawie cen usług komercyjnych
RTG klatki piersiowej	2	0,15	75 zł	ZARZĄDZENIE Nr 25/2020/DSOZ, zał. 5 (5a), W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
Biopsja i badanie szpiku kostnego	1	0,08	1 434,65 zł	Grupa JGP S04

Zasoby	Zużycie zasobów rocznie	Zużycie w przeliczeniu na 28-dniowy cykl	Średni koszt zużycia jednego zasobu	Źródło oszacowania
Wizyta u lekarza specjalisty (hematolog)	6	0,46	44 zł	ZARZĄDZENIE Nr 25/2020/DSOZ, zał. 5 (5a), W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
Hospitalizacja jednodniowa ( <i>inpatient visit non-surgical</i> )	4	0,31	580,17 zł	Grupa JGP S07
Transfuzja krwi	11	0,84	275 zł	ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 5 października 2020 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2021 r. (MZ/5/10/2020)
<b>Ogółem</b>			<b>557,53 zł</b>	

Oszacowany koszt ponoszony przez płatnika publicznego na świadczenia związane z opieką nad pacjentem z CLL, w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu wyniósł **11,34 zł** w stanie przed progresją oraz **557,53 zł** w stanie po progresji choroby. Niski koszt opieki przed progresją wynika z faktów, że większość opieki nad pacjentem realizowana jest w ramach rutynowych świadczeń monitorowania i diagnostyki oraz generalnie dobrego stanu zdrowia pacjentów. Większość kosztów po progresji generowanych jest natomiast przez świadczenia związane z transfuzją krwi, którą zgodnie z założeniami opracowanymi przez autorów modelu globalnego w konsultacji z ekspertami klinicznymi przeprowadza się nawet 11 razy rocznie u pacjentów z chorobą w postaci opornej lub nawrotowej.

Kosztów związanych z ogólną opieką nad pacjentem nie uwzględniono w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla wskazania r/r CLL, gdyż zgodnie z przyjętym na etapie wyboru techniki analitycznej założeniem o równej efektywności klinicznej, koszty te byłyby równe we wszystkich ramionach modelu, w związku z czym ich uwzględnienie nie miałyby wpływu na wyniki inkrementalnej analizy.

## 8.6 Koszty leczenia po progresji

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono również kolejną linię leczenia następującą po progresji pacjenta do stadium r/r CLL. Założono, że pomiędzy progresją a rozpoczęciem kolejnej linii leczenia upływie **14 cykli** – założenie to oparto na różnicy pomiędzy medianą czasu do następnej linii leczenia a medianą czasu przeżycia bez progresji w ramieniu CHB+OBI badania *ELEVATE-TN*.

Opierając się na wynikach przeprowadzonego badania ankietowego (jego szczegóły omówiono w dokumencie *BIA Calquence 2021*) przyjęto, że ██████████ otrzyma drugą linię leczenia, po progresji lub nawrocie choroby po leczeniu w pierwszej linii.

Udziały poszczególnych interwencji w kolejnej linii leczenia oszacowano odrębnie w populacji [REDAKTOWANE], również posługując się w tym celu odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów w ramach badania ankietowego.

Udziały rynkowe poszczególnych interwencji stosowanych w drugiej linii przedstawia poniższa tabela.

Tabela 53. Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych etapach leczenia.

Interwencja	Udział w drugiej linii leczenia – ekspert 1	Udział w drugiej linii leczenia – ekspert 2	Udział w drugiej linii leczenia – wartość przyjęta w analizie dla komparatorów	Udział w drugiej linii leczenia – wartość przyjęta w analizie dla akalabrutynibu <sup>1)</sup>
<b>Populacja pacjentów z del17p/mTP53</b>				
Ibrutynib	■	■	■	■
Wenetoklaks + Rytuksymab	■	■	■	■
Bendamustyna + Rytuksymab	■	■	■	■
<b>Populacja pacjentów z brakiem mutacji genów IGHV</b>				
Wenetoklaks + Rytuksymab	■	■	■	■
Bendamustyna + Rytuksymab	■	■	■	■

W ramach analizy ze względu na wysoką zgodność odpowiedzi ekspertów wykorzystywano **średnią** z podanych przez ekspertów wartości.

<sup>1)</sup> Akalabrutynib oraz ibrutynib są lekami z tej samej grupy terapeutycznej o podobnej skuteczności – założono więc, że po progresji w trakcie leczenia akalabrutynibem w pierwszej linii, lekarze nie będą ponawiać leczenia inhibitorem BTK. Udziały przypisane przez ekspertów ibrutynibowi w ramieniu akalabrutynibu rozłożono równomiernie pomiędzy pozostałe interwencje wymienione przez ekspertów, proporcjonalnie do ich pierwotnego udziału rynkowego.

Czas trwania leczenia pacjentów po progresji oszacowano w oparciu o informacje z badania *RESONATE* (*Munir 2019*), w którym przeprowadzono 6-letnią analizę obserwacyjną pacjentów z CLL lub SLL. Według informacji zamieszczonych przez autorów, mediana leczenia pacjentów ibrutynibem wynosiła 44 miesiące, natomiast na podstawie krzywej Kaplana-Meiera ustalono, że najdłuższy możliwy czas trwania leczenia ibrutynibem oszacowano na 220 cykli.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w ChPL, leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej bendamustyną (*ChPL Imbruvica 2021*) oraz rytuksymabem (*ChPL MabThera 2021*) należy podawać przez 6 cykli, zarówno w terapii pierwszej linii jak i w przypadku choroby nawrotowej. W związku z tym przyjęto założenie, że w przypadku dalszego leczenia po progresji maksymalna liczba cykli schematu B+R będzie wy-

nosiła 6 cykli. W przypadku wenetoklaksu, odnaleziono informacje o maksymalnym czasie leczenia wynoszącym 2 lata (*ChPL Venclyxto* oraz program lekowy B.103, *MZ 21/06/2021*). Szczegóły dla poszczególnych interwencji przedstawia kolejna tabela.

Tabela 54. Czas trwania leczenia po progresji do stadium r/r CLL.

Interwencja	Składowa	Czas trwania leczenia (cykli 28-dni)	Źródło
	Ibrutynib	220	Badanie <i>RESONATE</i> ( <i>Byrd 2019</i> )
B+R	Bendamustyna	6	Maksymalna liczba cykli leczenia
	Rytuksymab	6	Maksymalna liczba cykli leczenia
WEN+R	Wenetoklaks	26	Maksymalna liczba cykli leczenia (2 lata)
	Rytuksymab	6	Maksymalna liczba cykli leczenia

Podobnie jak dla pierwszej linii, koszt lekowy kolejnych linii leczenia wyznaczono mnożąc jednostkowe ceny za miligram przez wymaganą liczbę miligramów podanych pacjentowi w danym cyklu modelu, biorąc pod uwagę odsetek kohorty otrzymujący leczenie danej linii w poszczególnych cyklach oraz maksymalny czas trwania leczenia. Ceny za miligram oraz schematy dawkowania przedstawiono w Rozdziale 8.1.2 (str. 89). Podczas leczenia drugiej linii naliczono również koszty podania leków (zob. Rozdział 8.2, str. 92) oraz monitorowania leczenia (zob. Rozdział 8.3, str. 93).

## 8.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla abirateronu, *AE Zytiga 2018*. W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej, część będzie przyjmować leczenie paliatywne (cyklofosfamid), a część będzie leczona jedynie objawowo – uwzględniono ceny preparatów przeciwbólowych i bisfosfoniary. Założono, że opieka końca życia trwać będzie przez 3 miesiące poprzedzające zgon pacjenta.

Łączny koszt opieki końca życia w analizie *AE Zytiga 2018* oszacowano na **10 423,26 zł**. W analizie uwzględniono ewentualną zmianę powyższego kosztu w czasie od momentu jego oszacowania, poprzez

korektę o wartości *Consumer Price Index* w kategorii Zdrowie, publikowane przez Główny Urząd Statystyczny i udostępniane w ramach Banku Danych Lokalnych (portal *bdl.stat.gov.pl*).

Tabela 55. Wartości wskaźnika CPI w kategorii Zdrowie (GUS).

Okres	CPI w kategorii Zdrowie
2019	1,032
2020	1,048
<b>2018-2021</b>	<b>1,082</b>

Po korekcie koszt opieki końca życia oszacowano na **11 273,13 zł** (= 10 423,26 zł x 1,082).

Koszt ten naliczono w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

## 9 Model analizy minimalizacji-kosztów (postać oporna bądź nawrotowa CLL)

Jak przedstawiono w ramach opisu problemu decyzyjnego (zob. Rozdział 2, str. 17) oraz metodyki analizy ekonomicznej (zob. Rozdział 4, str. 40) w ramach porównania akalabrutynibu z ibrutynibem oraz terapią skojarzoną wenetoklaksem i rytuksymabem we wskazaniu leczenia odpornej bądź nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (r/r CLL) przeprowadzono oddzielną analizę minimalizacji-kosztów, co podyktowane jest wykazaniem braku istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem (*AKL Calquence 2021*), co w konsekwencji prowadzi do uznania je za równo efektywne w tym wskazaniu.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto 1-roczny horyzont czasowy (równy 365,25 dni) w trakcie, którego oszacowano koszty porównywanych interwencji, przy uwzględnieniu następujących kategorii kosztowych:

- Koszty lekowe (zob. Rozdział 8.1, str. 88),
- Koszt administracji i podania leków (zob. Rozdział 8.2, str. 92),
- Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia (zob. Rozdział 8.3, str. 93),
- Koszty hospitalizacji diagnostycznej w ramach leczenia migotania przedsionków (zob. Rozdział 8.3, str. 93).

Uwzględnienie tych czterech kategorii kosztowych wynika z faktu, że w ich ramach generowane są inkrementalne koszty pomiędzy poszczególnymi technologiami w trakcie pełnej jednorocznej pacjentoterapii. Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w ramach analizy kosztów-użyteczności dla wskazania 1L CLL, nie generują inkrementalnych kosztów ani oszczędności, na bazie przyjętego założenia o równej efektywności porównywanych interwencji w leczeniu r/r CLL, przez co ich uwzględnienie nie miałyby wpływu na wyniki analizy.

W analizie zdecydowano się uwzględnić koszty diagnostyki migotania przedsionków (AF, z ang. *Atrial Fibrillation*) ze względu na wyniki badania *ELEVATE-RR*, w ramach którego w bezpośrednim porównaniu *head-to-head* wykazano, że leczenie z wykorzystaniem akalabrutynibu prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia częstości występowania AF względem terapii ibrutynibem (różnica w częstości występowania: -6,6% [95% CI: -12,2% - -0,9%],  $p = 0,02$ , *Hillmen 2021*). Oprócz różnic w częstości, zidentyfikowano również różnice w czasie do wystąpienia AF (mediana w ramieniu AKA: 28,8 miesięcy,

IBR: 16,0 miesięcy), [REDACTED]

[REDACTED]. Migotanie przedsionków jest istotnym problemem zdrowotnym, z którym powiązane jest zwiększone ryzyko niewydolności serca, demencji i zawału serca. Jest ono najczęstszą arytmia sercową diagnozowaną u osób dorosłych, mającą istotny wpływ na chorobowość i śmiertelność, a co z tego wynika również na zdrowie społeczne oraz budżet ochrony systemu zdrowia (*Hindricks 2021*). Uwzględnienie w modelu pozytywnego wpływu akalabrutynibu (względem ibrutynibu) na częstość występowania AF wynika również z faktu, że jest to jedyny drugorzędowy punkt końcowy, co do którego w ramach badania *ELEVATE-RR* wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami (*Hillmen 2021*).

Przygotowany model minimalizacji-kosztów oblicza koszt pełnej rocznej pacjento-terapii na podstawie założeń przedstawionych w przytoczonych rozdziałach analizy kosztów (np. dotyczących dawkowania czy kosztów jednostkowych), przy jednoczesnym założeniu braku wystąpienia przerwania bądź dyskontynuacji leczenia, pozwalając na porównanie kosztów terapii dla płatnika publicznego w jednostkowym okresie.

Ze względu na brak oceny efektów zdrowotnych (co wynika bezpośrednio z przyjętej techniki analitycznej) nie było koniecznym modelowanie przeżycia oraz przebiegu leczenia pacjentów, co przekłada się na brak dodatkowych założeń, poza przedstawionymi założeniami dotyczącymi kosztów porównywanych interwencji.



## 10 Walidacja modelu

### 10.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 12.4 (str. 127).

### 10.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań far-

makoekonomicznych dotyczących zastosowania akalabrutynibu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (Rozdział 3, str. 29). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 14, str. 150).

### 10.3 Walidacja zewnętrzna

[Redacted text block]

Tabela 56. [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 57. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 58.

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



## 11 Zestawienie parametrów modelu

### 11.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 59.

Tabela 59. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,00%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,50%	AOTMiT 2016
<b>Charakterystyka populacji docelowej</b>		
Średni wiek	■	Badanie ELEVATE-TN
Odsetek kobiet	■	Badanie ELEVATE-TN
Średnia waga	■	Badanie ELEVATE-TN
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■	Badanie ELEVATE-TN
<b>Parametry dotyczące efektywności klinicznej</b>		
Krzywe TTP	Akalabrutynib: model wykładniczy CHB+OBI: model log-normalny FCR/B+R: model wykładniczy CHB+R: model wykładniczy	Model parametryczny dopasowany do krzywych K-M z badania ELEVATE-TN z korektą o ryzyko względne
Krzywe TTd	Akalabrutynib: model wykładniczy CHB+OBI: model wykładniczy FCR/B+R: model wykładniczy CHB+R: model wykładniczy	Model parametryczny dopasowany do krzywych K-M z badania ELEVATE-TN z korektą o ryzyko względne
Hazard względny vs. akalabrutynib (PFS)	■	Porównanie pośrednie (AKL Calquence 2021)
Krzywe PPS	Akalabrutynib: model wykładniczy CHB+OBI: model log-normalny FCR/B+R: model log-normalny CHB+R: model log-normalny	Model parametryczny dopasowany do krzywych K-M z badań ELEVATE-TN oraz ASCEND
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia (1L CLL)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 33, str. 74)	Badanie ELEVATE-TN, Woyach 2018, Gode 2014
Częstości występowania migotania przedsionków (r/r CLL)	■	Badanie ELEVATE-RR

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Śmiertelność w populacji ogólnej	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 82, str. 166)	GUS 2019
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Użyteczność w stanie „Przed progresją”	0,748	NICE TA561
Użyteczność w stanie „Po progresji”	0,600	NICE TA561
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 41, str. 85)	NICE TA561, NICE TA359, NICE TA403, Wehler 2018
<b>Parametry kosztowe</b>		
Cena zbytu netto opakowania Calquence, 60 kaps. a 100 mg	[REDACTED]	Dane od Wnioskodawcy
Obinutuzumab	6,3137 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
Chlorambucyl	1,6238 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
Ibrutynib	0,8968 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
Bendamustyna	2,2684 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (03.2021)
Cena za miligram		
Rytuksymab	3,8196 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (03.2021)
Wenetoklaks	1,5364 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
Fludarabina	3,6677 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
Cyklofosfamid	0,0577 zł	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
Koszt wizyty związanej z administracją leków podawanych doustnie	0,00 zł	Założenie własne
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (w ramach programu lekowego)	486,72 zł	DGL 59/2021
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (poza programem lekowym)	389,92 zł	DGL 91/2021

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	B.79: 2 207,00 zł B.92: 2 598,00 zł B.103: 2 166,00 zł PPL: 2 598,00 zł	DGL 59/2021, założenie własne
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii	270,40 zł	DGL 91/2021
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 49, str. 95)	Średni koszt hospitalizacji w wybranych grupach JGP ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> )
Koszt leczenia migotania przedsionków	1 711,33 zł	Średnia koszt jednostki hospitalizacji w ramach grupy JGP „E61 Zaburzenia Rytmu Serca > 69 R.Ż. Lub Z Pw” w 2019 roku ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> )
Cykliczny (na 28 dni) koszt opieki nad pacjentem z CLL	PFS: 11,34 zł PPS: 557,53 zł	Obliczenia własne na bazie założeń modelu globalnego
Koszt opieki końca życia	11 273,13 zł	AE Zytiga 2018, z korektą o CPI w kategorii Zdrowie
Inne parametry		
Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych liniach leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 53, str. 100)	Opinia ekspertów klinicznych udzielona w ramach badania ankietowego
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 41, str. 85)	NICE TA561, NICE TA359, NICE TA403, Wehler 2018

## 11.2 Analiza wrażliwości

### 11.2.1 Deterministyczna analiza wrażliwości dla CUA (1L CLL)

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę rozbito na **analizę kierunkową** (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz **analizę scenariuszową** (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

Kolejne dwie tabele przedstawiają testowane w ramach analizy warianty.



Tabela 60. Warianty analizy uwzględnione w analizie kierunkowej.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Dyskontowanie	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	Koszty: 5,0% Efekty: 5,0%	Założenia własne oparte na wytycznych AOTMiT 2016
2	Horyzont czasowy	30 lat	20 lat	40 lat	Założenie własne: skrócenie/wydłużenie horyzontu o 10 lat
3	Kontynuacja leczenia kolejnej linii				Skrajne wartości podane przez ekspertów w ramach badania ankietowego
4	Użyteczności stanów zdrowia	<u>Źródło: NICE TA561</u> PFS: 0,748 PPS: 0,600	<u>Źródło: NICE TA561<sup>1)</sup></u> PFS: 0,601 PPS: 0,482	<u>Źródło: NICE TA561<sup>1)</sup></u> PFS: 0,895 PPS: 0,718	Przedział ufności wyznaczony na podstawie SE
5	Hazard względny PFS				Przedział ufności wyznaczony w ramach porównania pośredniego

1) Granice przedziału ufności obliczono na podstawie błędu standardowego: CI = Średnia +/- 1,96 \* SE.

Tabela 61. Warianty analizy uwzględnione w analizie scenariuszowej.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Scenariusz analizy wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S1a	Populacja docelowa			Założenie własne: brak wagi wyników udziałami obu podgrup
S1b				
S2	Użyteczności stanów zdrowia	<u>Źródło: NICE TA561</u> PFS: 0,748 PPS: 0,600	<u>Źródło: ELEVATE-TN</u> PFS: PPS: 	Zmiana źródła oszacowania na badanie ELEVATE-TN
S3	Alternatywny model parametryczny PFS (AKA)	<u>Ramię akalabrutynibu:</u> TTP: Wykładniczy TTd: Wykładniczy	<u>Ramię akalabrutynibu:</u> TTP: Log-normalny TTd: Log-normalny	Wybór alternatywnego modelu na podstawie oceny dopasowania oraz wiarygodności prognozy
S4	Alternatywny model parametryczny PFS (CHB+OBI)	<u>Ramię CHB+OBI:</u> TTP: Log-normalny TTd: Wykładniczy	<u>Ramię CHB+OBI:</u> TTP: Log-logistyczny TTd: Wykładniczy	Wybór alternatywnego modelu na podstawie oceny dopasowania oraz wiarygodności prognozy
S5a	Ekstrapolacja PPS	<u>Źródło: łączone dane z poziomu pacjenta z badań ELEVATE-TN i ASCEND</u>	<u>Źródło: Wyłącznie dane z poziomu pacjenta z badania ELEVATE-TN</u>	Zmiana źródła danych pierwotnych
S5b			<u>Źródło: Wyłącznie dane z poziomu pacjenta z badania ASCEND</u>	

### 11.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości dla CMA (r/r CLL)

W celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. W tabeli poniżej zamieszczono testowane scenariusze.

Tabela 62. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Przyjęty wariant	Źródło oszacowania zmienności
1	Zmiana ceny podania leku	0 zł	Koszt doustnego podania leku na poziomie wizyty ambulatoryjnej (W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego stopnia o wycenie 44,00 zł)	DGL 59/2021
2	Nieuwzględnienie kosztów diagnostyki migotania przedsionków	Koszt na epizod: 1 711,33 zł	Koszt na epizod: 0,00 zł	Założenie własne
3	Dwuletni horyzont czasowy	1 rok	2 lata	Założenie własne

Ze względu na relatywnie niski poziom skomplikowania modelu ekonomicznego analizy CMA dla populacji r/r CLL, uznano, że przedstawione powyżej scenariusze analizy wrażliwości wystarczą do oceny stabilności wyników analizy.

### 11.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości dla CUA (1L CLL)

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości (dla wskazania terapii pacjentów wcześniej nieleczonych), w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne - normalny, beta bądź gamma. W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów przedstawiono w ramach arkusza *Microsoft Excel® 2019* zawierającego model ekonomiczny, stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Tabela 63. Założenia analizy probabilistycznej.

Grupa parametrów	Założenia przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Analiza przeżycia	Na podstawie <b>macierzy wariancji-kowariancji</b> , w ramach PSA manipulowano wartościami parametrów dopasowanych do danych pierwotnych z badań RCT modeli parametrycznych. Wartościom HR przypisano rozkłady <b>log-normalne</b> .

Grupa parametrów	Założenia przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Zdarzenia niepożądane	Częstotliwościom występowania zdarzeń niepożądanych przypisano rozkłady <b>beta</b> , których parametry wyznaczono w oparciu o założenie o 10% błędzie standardowym oszacowania wartości w ramach analizy podstawowej.
Użyteczności stanów zdrowia	Wartościami użyteczności stanów zdrowia manipulowano przy pomocy rozkładów <b>beta</b> , których parametry wyznaczono w oparciu o odnalezione w ramach przeglądu literatury wartości błędów standardowych.
Zużycie zasobów opieki zdrowotnej w ramach opieki standardowej nad chorymi z CLL	Manipulowano średnią wartością zasobów przypadających na jeden cykl leczenia przy pomocy rozkładów <b>beta</b> , których parametry wyznaczono w oparciu o założenie o 10% błędzie standardowym oszacowania wartości w ramach analizy podstawowej.
Koszty kolejnej linii leczenia	Manipulowano średnim całkowitym kosztem danej interwencji stosowanej w leczeniu po progresji (sumą kosztów leków, administracji i monitorowania) przy pomocy rozkładów <b>gamma</b> wyznaczonych w oparciu o założenie o 10% błędzie standardowym oszacowania wartości w ramach analizy podstawowej.

## 12 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia CLL, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. W ramach analizy kosztów użyteczności przedstawione wyniki dotyczą horyzontu dożywotniego, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy-minimalizacji kosztów przedstawiono wyniki w horyzoncie pojedynczej rocznej pacjento-terapii. Ze względu na długość horyzontu czasowego, nie zostały one poddane dyskontowaniu.

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

## 12.1 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (1L CLL)

Przedstawione wyniki dotyczą populacji łącznej, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDACTED]

W modelu odrębnie generowano wyniki analizy w populacji pacjentów [REDACTED] oraz pacjentów z [REDACTED], które następnie zważono, za wagi przyjmując oczekiwany udział obu podgrup w populacji docelowej, obliczony w ramach analizy wpływu na budżet (*BIA Calquence 2021*).

Tabela 64. Udział podgrup [REDACTED] w populacji pacjentów 1L CLL [REDACTED].

Podgrupa	Liczebność na 2022 rok/2023 rok (razem)	Udział w populacji docelowej
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Prezentowane w kolejnych podrozdziałach wyniki dotyczą populacji łącznej zważonej przy użyciu powyższych udziałów.

Zgodnie z wymaganiami stawianymi analizom HTA, obliczenia przedstawiono w dwóch równorzędnych wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia. Należy jednak zaznaczyć, że wariant bez RSS rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (*MZ 08/01/2021*). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, i kształtuje cenę efektywną produktu leczniczego Calquence.

### 12.1.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli podsumowano koszty ponoszone w wyniku leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w pierwszej linii leczenia pacjentów [REDACTED], w podziale na główne kategorie kosztowe.

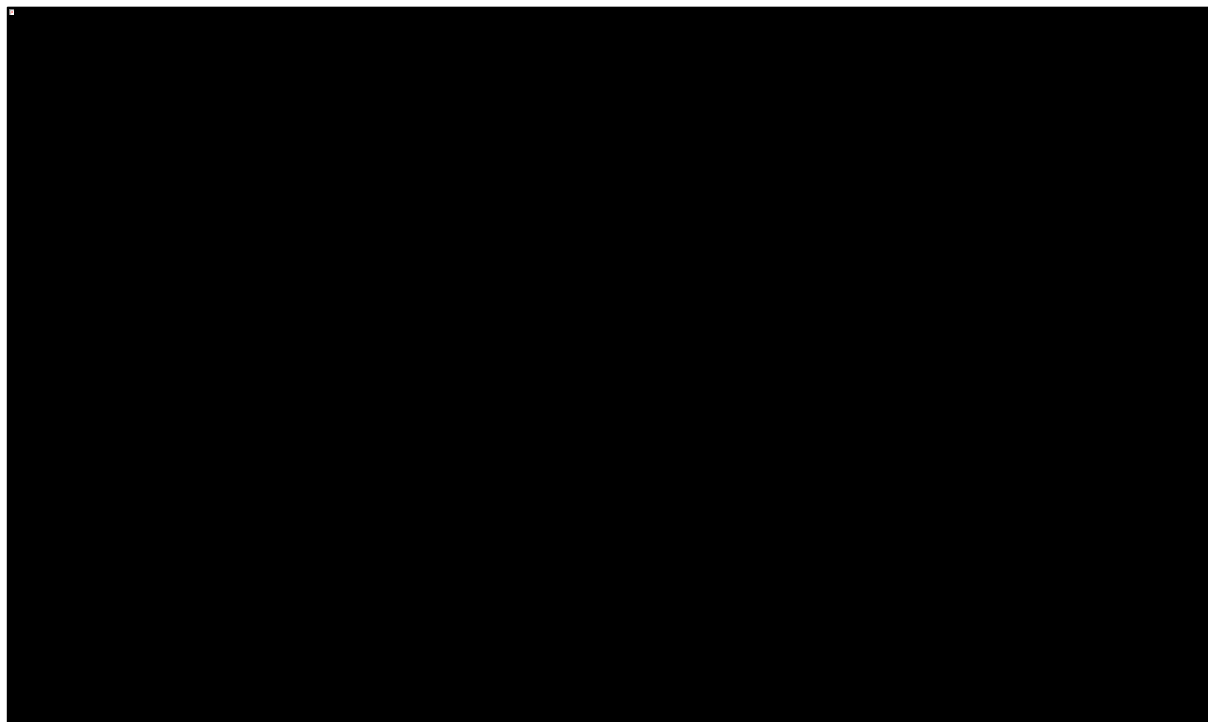
Tabela 65. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (1L CLL).

Kategoria	Akalabrutynib	CHB+OBI	CHB+R	B+R	FCR
Koszty lekowe z RSS	██████████	50 788 zł	18 672 zł	24 044 zł	24 705 zł
Koszty lekowe bez RSS	██████████				
Koszty opieki nad pacjentem (PFS)	1 007 zł	263 zł	95 zł	129 zł	180 zł
Koszty opieki nad pacjentem (PPS)	16 340 zł	45 334 zł	33 827 zł	33 339 zł	32 612 zł
Koszty opieki końca życia	6 535 zł	7 120 zł	8 608 zł	8 523 zł	8 393 zł
Koszty administracji	0 zł	3 847 zł	1 987 zł	6 505 zł	6 964 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	17 696 zł	2 550 zł	1 268 zł	1 383 zł	1 481 zł
Koszty leczenia zdarz. niepożądanym	384 zł	712 zł	219 zł	392 zł	392 zł
Koszty kolejnej linii leczenia	72 222 zł	243 815 zł	178 104 zł	176 100 zł	173 104 zł
<b>Całkowite koszty z RSS</b>	██████████	<b>354 428 zł</b>	<b>242 779 zł</b>	<b>250 415 zł</b>	<b>247 831 zł</b>
<b>Całkowite koszty bez RSS</b>	██████████				

W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, łączne koszty w ramieniu akalabrutynibu oszacowano na ██████████, z czego zdecydowana większość (██████████) przypada na koszty lekowe refundacji akalabrutynibu. Przy braku uwzględnienia RSS koszty całkowite stosowania akalabrutynibu wyniosłyby ██████████, w tym ██████████ przypada na koszty lekowe.

Całkowite koszty w ramionach komparatorów są niższe i wynoszą odpowiednio **354 tys. zł** (CHB+OBI), **243 tys. zł** (CHB+R), **250 tys. zł** (B+R) oraz **248 tys. zł** (FCR). W ramieniu komparatorów głównymi kategoriami kosztowymi są koszty lekowe, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty opieki na pacjentem po progresji choroby, przy czym we wszystkich ramionach komparatorów główną składową kosztów (stanowiącą 69-73% kosztów całkowitych) są **koszty leczenia kolejnej linii**. Poniższy wykres graficznie obrazuje podział wydatków pomiędzy poszczególne kategorie kosztowe w analizowanych strategiach leczenia 1L CLL.

Wykres 12. Zestawienie udziałów kosztów w poszczególnych ramionach modelu (1L CLL).



Kolejna Tabela 66 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 66. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (1L CLL).

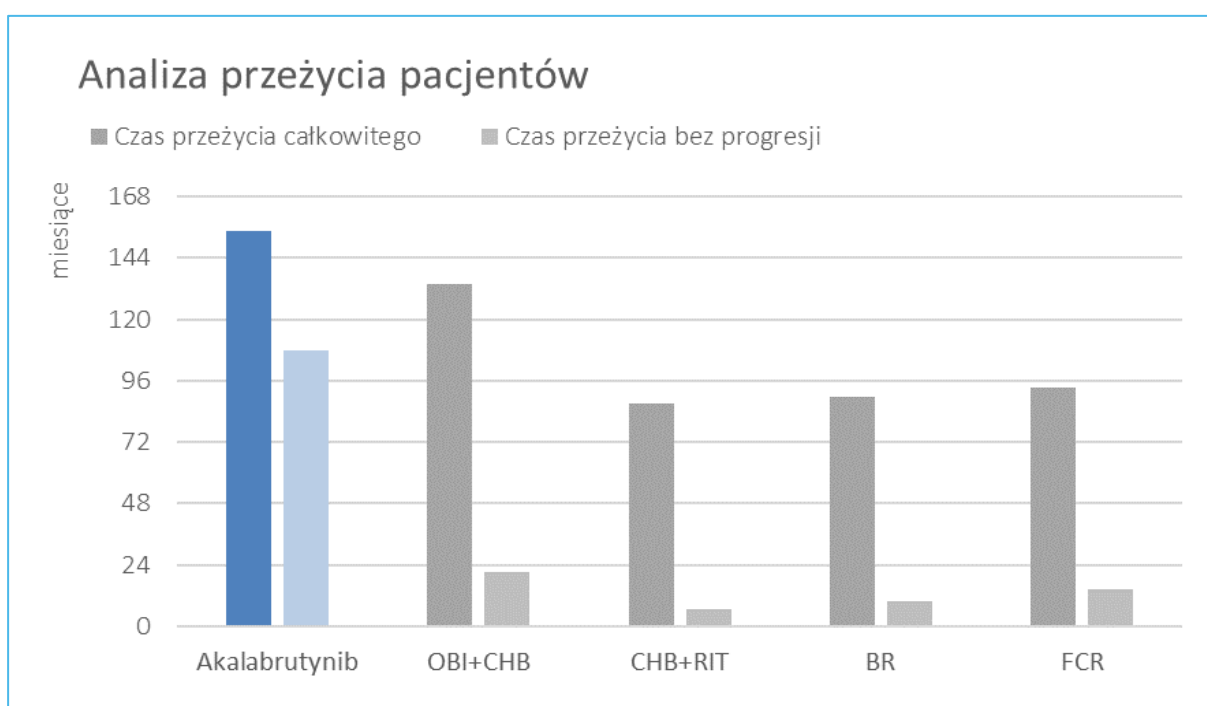
Kategoria	Akalabrutynib	CHB+OBI	CHB+R	B+R	FCR
Całkowita liczba LY (dyskontowanych)	9,97 LY	8,77 LY	5,78 LY	5,95 LY	6,21 LY
Całkowita liczba QALY (dyskontowanych)	7,07 QALY	5,52 QALY	3,56 QALY	3,70 QALY	3,90 QALY
Średni czas PFS	107,7 m-sc	21,1 m-sc	6,9 m-sc	9,8 m-sc	14,2 m-sc
Średni czas OS	154,4 m-sc	133,9 m-sc	87,2 m-sc	89,6 m-sc	93,4 m-sc
Odsetek przeżycia 5-letniego	81,2%	71,0%	44,0%	45,1%	47,1%

Wyniki modelu wskazują, że średni czas życia pacjentów leczonych akalabrutynibem wynosi **12,87 lat**, z czego średnio aż **8,98 lat** pacjenci spędzają w stanie przed progresją. Przekłada się to na wysoki względem alternatywnych interwencji wynik w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości **7,07 QALY**.

Wyniki osiągnięte poprzez zastosowanie u pacjentów akalabrutynibu są zdecydowanie lepsze niż w wyniku po zastosowaniu komparatorów. Średni czas przeżycia waha się od **7,26** (CHB+R) do **11,16 lat** (CHB+OBI), przy czym średni czas przeżycia bez progresji wynosi jedynie od **0,57** (CHB+R) do **1,75** roku (CHB+OBI). Tak krótki czas przeżycia wolnego od progresji choroby znajduje również swoje odzwierciedlenie w liczbie lat skorygowanych o jakość życia, które wynoszą odpowiednio **5,52 QALY** (CHB+OBI), **3,56 QALY** (CHB+R) **3,70 QALY** (B+R) i **3,90 QALY** (FCR).

Na poniższym wykresie zobrazowano oszacowany w analizie czas przeżycia pacjentów (całkowity oraz w stanie przed progresją choroby).

Wykres 13. Prognozy czasów przeżycia pacjentów w poszczególnych ramionach modelu (1L CLL).





### 12.1.2 Wyniki analizy inkrementalnej

W tabeli poniżej przedstawiono inkrementalne koszty poszczególnych kategorii leczenia, wynikające z zastąpienia schematów leczenia CHB+OBI, CHB+R, B+R lub FCR wnioskowaną interwencją (akalabrutynibem).

Tabela 67. Wyniki analizy inkrementalnej – różnice kosztów leczenia 1L CLL.

Kategoria	Różnica kosztów			
	AKA vs CHB+OBI	AKA vs CHB+R	AKA vs B+R	AKA vs FCR
Koszty lekowe z RSS	████████	████████	████████	████████
Koszty lekowe bez RSS	████████	████████	████████	████████
Koszty kolejnej linii leczenia	-171 593 zł	-105 882 zł	-103 878 zł	-100 882 zł
Pozostałe kategorie kosztowe	-17 863 zł	-4 041 zł	-8 309 zł	-8 060 zł
Całkowite koszty z RSS	████████	████████	████████	████████
Całkowite koszty bez RSS	████████	████████	████████	████████
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	1,20 LY	4,20 LY	4,02 LY	3,76 LY
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	1,55 QALY	3,51 QALY	3,37 QALY	3,17 QALY
ICER [zł/LYG] (bez RSS)	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY] (bez RSS)	████████	████████	████████	████████

W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, łączne koszty stosowania akalabrutynibu w leczeniu pierwszej linii chorych z CLL są wyższe w porównaniu do wszystkich uwzględnionych komparatorów, odpowiednio o od ██████████ w porównaniu do schematu CHB+OBI do ██████████ w zestawieniu z CHB+R, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty inkrementalne bez uwzględnienia RSS wzrastają do około ██████████ we wszystkich przeprowadzonych porównaniach.

Uzyskane wyniki w zakresie efektywności klinicznej wskazują natomiast na znaczną przewagę akalabrutynibu w stosunku do wszystkich uwzględnionych w analizie komparatorów. Całkowita inkrementalna liczba QALY (z uwzględnieniem efektu dyskontowania) wyniosła od **1,55 QALY** (vs. CHB+OBI) do nawet

**3,51 QALY** (vs. CHB+R), na co składają się zarówno przedłużenie czasu bez progresji choroby, jak i przedłużenie całkowitego przeżycia pacjentów.

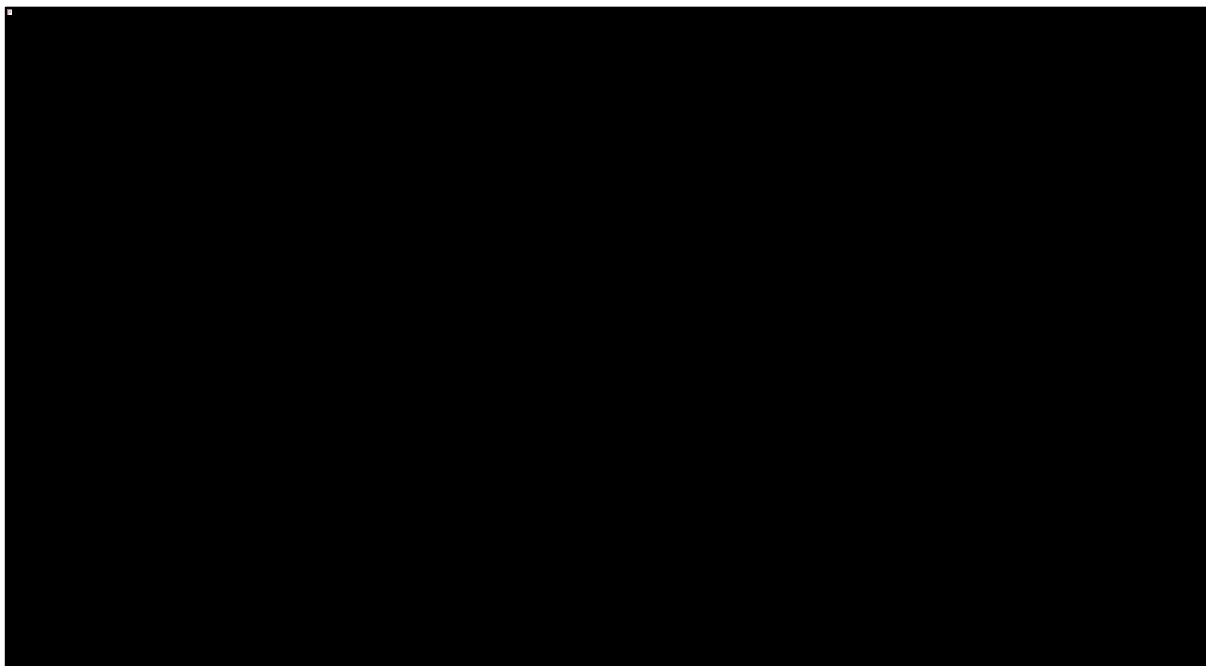
Wskaźnik ICUR przekroczył we wszystkich porównaniach wartość progową (156 tys. zł/QALY), co oznacza, że akalabrutynib należy uznać na interwencję nieefektywną kosztowo w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, pomimo odnotowania znacznych korzyści zdrowotnych we wszystkich uwzględnionych w analizie punktach końcowych, w tym w szczególności w zakresie lat życia skorygowanych o jakość.

W analizie z uwzględnieniem RSS najniższą wartość wskaźnika ICUR odnotowano w przypadku porównania z chlorambucylem w skojarzeniu z rytuksymabem – wynosi ona [REDACTED]. Wynika to z różnic w osiągniętych efektach zdrowotnych – efekt inkrementalny w tym porównaniu wyniósł **3,51 QALY**, przy jednoczesnym koszcie inkrementalnym w wysokości [REDACTED].

Najwyższa wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] i dotyczy ona porównania z obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem. Ze względu na ograniczoną długość leczenia terapią CHB+OBI (maksymalna długość leczenia to 6 cykli), generuje ona stosunkowo niewielki koszt dla płatnika - całkowity koszt w ramieniu CHB+OBI oszacowano na 354 tys. zł, natomiast w przypadku akalabrutynibu na [REDACTED] przy uwzględnieniu RSS. Znaczący wzrost kosztów w ramieniu interwencji ([REDACTED]) wynika przede wszystkim z kosztów lekowych refundacji akalabrutynibu, które jak wspomniano w dotyczącym ich Rozdziale 8.1.1 (str. 88) są prawdopodobnie istotnie zawyżone poprzez przyjęcie w analizie założenia, że pacjenci będą leczeni aż do progresji choroby, które pomija wcześniejsze przerwanie leczenia. W przypadku tego porównania założenie ma to szczególnie wysoki wpływ na wyniki, gdyż w ramieniu komparatora uwzględniono odgórnie narzucony przez schemat dawkowania maksymalny czas trwania terapii, co kontrastuje z założeniami dla ramienia wnioskowanej interwencji. Inkrementalny efekt zdrowotny w tym ramieniu oszacowano na **1,55 QALY**, co jest najniższą z wartości zaobserwowanych w przeprowadzonych porównaniach.

Poniższy wykres wizualizuje wartości wskaźnika ICUR w kolejnych porównaniach (w wariacie uwzględniającym RSS).

Wykres 14. Wartości wskaźnika ICUR w analizie podstawowej (1L CLL).



We wszystkich czterech porównaniach wartości ICUR przekroczyły próg opłacalności kosztowej (równy 155 514 zł/QALY).

## 12.2 Wyniki analizy minimalizacji-kosztów (r/r CLL)

### 12.2.1 Zestawienie oszacowań kosztów

W ramach porównania akalabrutynibu z ibrutynibem w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (której założenia przedstawiono w Rozdziale 9, str. 103). Przyjęto roczny horyzont czasowy, w którym oszacowano koszty pojedynczej pacjento-terapii wnioskowaną interwencją oraz komparatorami. W tabeli poniżej podsumowano zestawienie kosztów z uwzględnieniem RSS.

Tabela 68. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (r/r CLL)

Kategoria kosztowa	Akalabrutynib	Ibrutynib
Koszty lekowe (z RSS)	██████████	137 578 zł
Koszty lekowe (bez RSS)	██████████	
Koszty administracji	0 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 598 zł	2 598 zł
Koszty diagnostyki migotania przedsionków	161 zł	273 zł
<b>Koszt całkowity (z RSS)</b>	██████████	<b>140 449 zł</b>
<b>Koszt całkowity (bez RSS)</b>	██████████	

Zdecydowaną większość kosztów porównywanych interwencji stanowią koszty lekowe – zarówno w ramieniu akalabrutynibu, jak i ibrutynibu. Koszty administracji wynoszą 0 zł w obu ramionach, ze względu na doustną drogę podania obu leków i przyjęte założenie o wydawaniu leków pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych (wliczonych w koszt monitorowania leczenia). Koszty diagnostyki migotania przedsionków w obu ramionach są minimalne – wynoszą odpowiednio 161 zł i 273 zł, co jest jednak następstwem konserwatywnego podejścia do wyceny kosztów powiązanych z epizodem tego zdarzenia niepożądanego. W ramach analizy uwzględniono wyłącznie koszty pojedynczej hospitalizacji, w ramach której u pacjenta przeprowadza się szereg badań diagnostycznych, pozwalających na identyfikację dalszej drogi postępowania z pacjentem (zob. Rozdział 8.4, str. 95). Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*Hindricks 2021*) dalsze postępowanie z pacjentem może uwzględniać dożywną farmakoterapię oraz konieczność bliskiej obserwacji stanu pacjenta (przekładającej się na częste hospitalizacje, w ramach których przeprowadzana jest poszerzona diagnostyka), co w oczywisty sposób

będzie przekładać się na dodatkowe wydatki w budżecie płatnika publicznego w horyzoncie wykraczającym poza analizowany 1-roczy horyzont terapii.

### 12.2.2 Wyniki analizy inkrementalnej

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne analizy minimalizacji-kosztów.

Tabela 69. Wyniki inkrementalne analizy CMA (r/r CLL).

Kategoria kosztowa	Akalabrutynib vs. Ibrutynib
Koszty lekowe (z RSS)	■
Koszty lekowe (bez RSS)	■
Koszty administracji	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	0 zł
Koszty diagnostyki migotania przedsionków	-112 zł
<b>Koszt całkowity (z RSS)</b>	<b>■</b>
<b>Koszt całkowity (bez RSS)</b>	<b>■</b>

W porównaniu uwzględniającym zaproponowany RSS akalabrutynib generuje **inkrementalne oszczędności** dla płatnika publicznego względem komparatora. ■

■  
 ■  
 ■  
 ■  
 ■

■ W pozostałych kategoriach kosztowych, tj. kosztach administracji, diagnostyki oraz monitorowania nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

### 12.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Calquence, przy których (w przypadku analizy kosztów-użyteczności) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (155 514 zł/QALY). Natomiast w przypadku analizy minimalizacji-kosztów wyznaczono ceny zbytu netto, przy których zastosowanie wnioskowanej interwencji nie wiąże się z dodatkowymi kosztami względem komparatorów, tj. następuje zrównanie kosztów.

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 70.

Tabela 70. Wyniki analizy progowej dla opakowania Calquence, 60 kaps. a 100 mg.

Komparator	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto <sup>1)</sup>
<b>Pierwsza linia CLL (1L) – analiza kosztów-użyteczności</b>		
CHB+OBI	██████████	██████████
CHB+R	██████████	██████████
B+R	██████████	██████████
FCR	██████████	██████████
<b>Oporna lub nawrotowa CLL (r/r) – analiza minimalizacji kosztów</b>		
Ibrutinib	██████████	██████████

<sup>1)</sup> Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Progowe ceny jednostkowe leku Calquence® w ramach wskazania terapii pacjentów wcześniej nieleczonych wynoszą ██████████ za opakowanie, natomiast w ramach wskazania leczenia białaczki w postaci odpornej lub nawrotowej wynoszą ██████████ za opakowanie.

Wnioskowana cena zbytu netto opakowania Calquence®, 60 kaps. a 100 mg wynosi ██████████, co przekłada się na cenę hurtową brutto równą ██████████

## 12.4 Analiza wrażliwości

### 12.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości CUA (1L CLL)

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego dla 1L CLL przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, na którą składają się analizy:

- **Kierunkowa:** testująca wpływ zmiany wartości kluczowych parametrów modelu, takich jak na przykład długość horyzontu czasowego czy wartość hazardów względnych na wyniki analizy;
- **Scenariuszowa:** testująca wpływ zmiany kluczowych założeń modelu, takich jak na przykład wybór krzywej parametrycznej w analizie przeżycia czy źródło danych dla użyteczności stanów zdrowia na wyniki analizy.

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 11.2.1 (str. 112). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z przedstawioną w tabeli z opisem scenariuszy analizy wrażliwości.

### 12.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

#### Analiza kierunkowa

Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 71). Wyniki całkowite, z wyszczególnieniem kosztów refundacji leku Calquence® przedstawiono w Załączniku 16.5 (str. 175).

Tabela 71. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS.

			T	T			T	T			T	T





W ramach testowanych w kierunkowej analizie wrażliwości parametrów największy wpływ na wyniki miały **zmiana wartości użyteczności stanów zdrowia**: w wariacie minimalnym odnotowano **24% wzrost** wartości wskaźnika ICUR, natomiast w wariacie maksymalnym odpowiednio **16% spadek** wartości ICUR.

Żaden z testowanych wariantów **nie doprowadził do zmiany wnioskania** – we wszystkich porównaniach akalabrutynib pozostaje interwencją o wyższej skuteczności i wyższym całkowitym koszcie, przy czym wartość wskaźnika ICUR przekracza próg opłacalności (155 514 tys. zł/QALY).

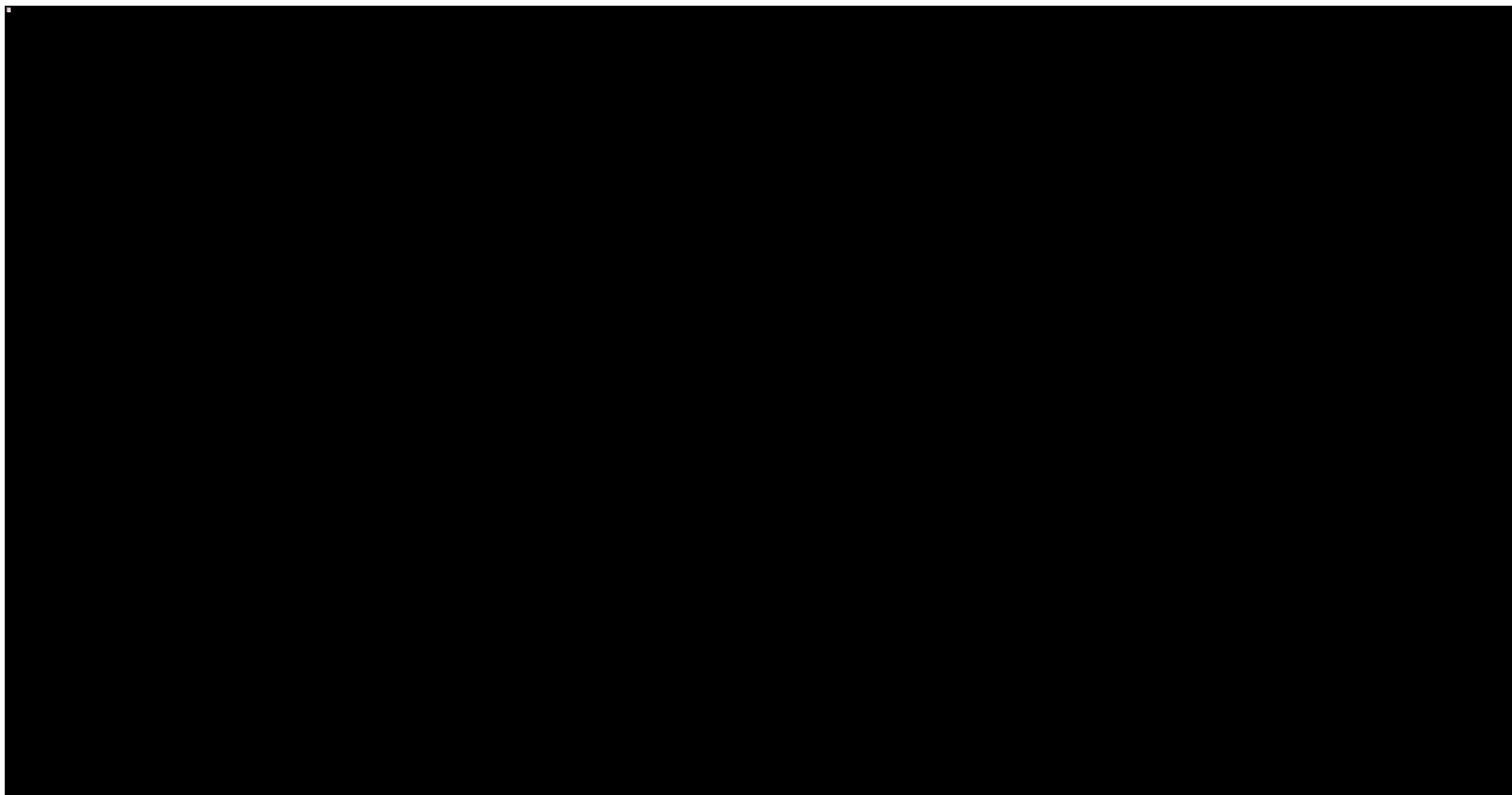
Model ekonomiczny wykazał się ograniczoną wrażliwością na zmiany w zakresie długości horyzontu czasowego oraz założeń dotyczących dyskontowania, co świadczy o odpowiednio dobranej długości horyzontu w analizie podstawowej.

Istotny wpływ na wyniki, w szczególności w zakresie porównań ze schematami B+R i FCR, miała zmiana wartości hazardów względnych dotyczących czasu przeżycia do progresji. Wartości skrajne parametrów w tym wariacie analizy wrażliwości oparto na granicach przedziału ufności wyznaczonego w trakcie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (zob. *AKL Calquence 2021*). Ze względu na stosunkowo niską liczbę badań włączonych do sieci, a także umiarkowaną liczebność w badaniach klinicznych wyróżnionej w analizie podgrupy pacjentów [REDAKTOWANE] wyznaczony przedział ufności jest relatywnie szeroki (przykładowo w przypadku porównania FCR vs. AKA wyniósł on [REDAKTOWANE]), co oznacza, że w ramach tego scenariusza testowano naprawdę skrajne wartości tego parametru, wyniki w jego wariantach minimalnym i maksymalnym należy zatem interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Model wykazuje się też niską czułością na założenia dotyczące odsetka pacjentów otrzymującego kolejną linię leczenia (wartość bezwzględna odchylenia wskaźnika ICUR wyniosła 8% w przypadku porównania z CHB+OBI oraz około 4% w pozostałych porównaniach) – jest to pozytywna informacja, gdyż w analizie wartość tego parametru oszacowano na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych (zob. *BIA Calquence 2021*), natomiast wyznaczenie rzeczywistej wartości tego parametru wymagałoby prowadzenia przez NFZ rejestru pacjentów z CLL leczonych w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia oraz publiczne udostępnianie danych dotyczących tego rejestru.

Na kolejnej stronie przedstawiono w sposób graficzny na wykresie typu tornado wyniki kierunkowej analizy wrażliwości.

Wykres 15. Wykres tornado - zmiany wartości ICUR względem analizy podstawowej.



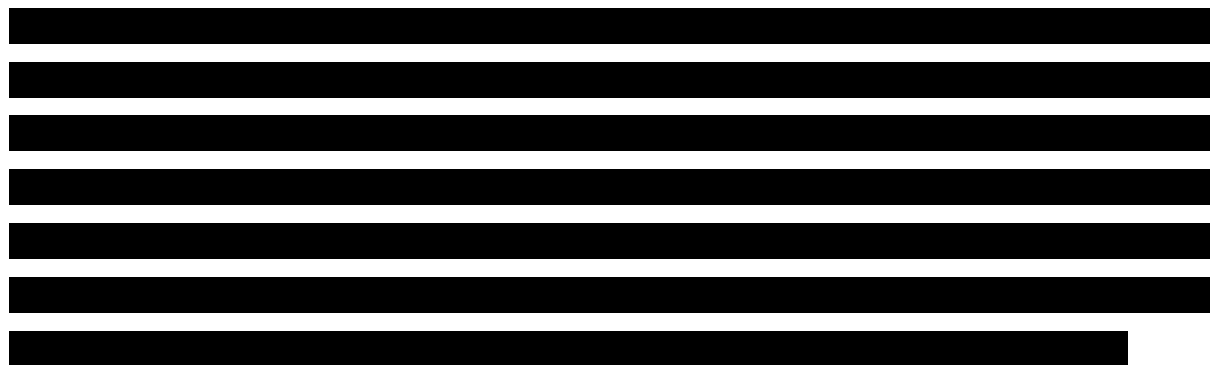
## Analiza scenariuszowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej. Ponownie, wyniki całkowite przedstawiono w Załączniku 16.5 (str. 175).

Tabela 72. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy scenariuszowej z uwzględnieniem RSS.

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

W ramach analizy scenariuszowej największy wpływ na wyniki analizy miał scenariusz, w którym zmieniono źródło danych pierwotnych dla ekstrapolacji czasu przeżycia po progresji (PPS) na badanie *ELEVATE-TN*. Jak wspomniano w rozdziale dotyczącym analizy przeżycia (rozdział 6.2.1, str. 51) wyniki badania *ELEVATE-TN* w zakresie tego punktu końcowego należy uznać za skrajnie niedojrzałe, przez co opieranie się wyłącznie na danych pierwotnych może prowadzić do niewłaściwych wniosków. Aby zaadresować ten problem, w ramach analizy podstawowej skorzystano z łącznych danych z dwóch badań dotyczących akalabrutynibu – badania *ELEVATE-TN* (*Sharman 2020*, 1L CLL) oraz badania *ASCEND* (*Ghia 2020*, r/r CLL). Postępowanie takie znacznie zwiększyło liczebność próby, co pozytywnie wpłynęło na wiarygodność dopasowania modeli parametrycznych. W efekcie połączenia danych z tych dwóch badań, krzywa czasu przeżycia po progresji w zdecydowanej większości opiera się na danych z badania *ASCEND*, co można również zauważyć w ramach scenariusza **S5b**, w którym to po wyłączeniu z analizy wspólnej danych z badania *ELEVATE-TN* odnotowano jedynie niewielką (około 1-2%) zmianę wyników analizy.



Zmiana modeli parametrycznych wybranych do ekstrapolacji krzywej PFS doprowadziła do niewielkich zmian wyników, zarówno w przypadku zmiany modelu wybranego w ramieniu akalabrutynibu, jak i w przypadku modelu w ramieniu CHB+OBI.

Istotną zmianę odnotowano również w ramach porównania z CHB+OBI w scenariuszu **S2**, w którym jako źródło wartości użyteczności wykorzystano badanie *ELEVATE-TN*. Jak opisano na etapie wyboru źródła użyteczności (zob. Rozdział 7.2, str. 83), ocena jakości życia w badaniu *ELEVATE-TN* w zakresie okresu po progresji choroby cechują się niską wiarygodnością, przez fakt, że wielu pacjentów po progresji nie wypełniło kwestionariusza oceny jakości życia, przez co wyniki te narażone są na ryzyko błędu selekcji próby. Oszacowana w badaniu wartość użyteczności stanu zdrowia w okresie po progresji jest nadnaturalnie wysoka – znacznie wyższa od wartości przyjmowanych w innych analizach HTA w rozważanym wskazaniu (zob. Rozdział 7.1.3, str. 81). Niewielka różnica w wartościach użyteczności pomiędzy stanami

przed i po progresją w tym scenariuszu prowadzi do znacznie niższego niż oszacowany w analizie podstawowej efektu inkrementalnego pomiędzy terapią akalabrutynibem a CHB+OBI, co wynika z faktu, że przedłużenie czasu przeżycia bez progresji od choroby jest jednym z głównych punktów końcowych, w którym wykazano przewagę akalabrutynibu w tym porównaniu.

W żadnym z analizowanych scenariuszy **nie odnotowano zmiany wniosku** – we wszystkich porównaniach akalabrutynib pozostaje interwencją o wyższej skuteczności i wyższym całkowitym koszcie, przy czym wartość wskaźnika ICUR przekracza próg opłacalności (155 514 tys. zł/QALY).

### 12.4.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

#### Analiza kierunkowa

Inkrementalne wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 73. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS.

			T	T			T	T			T	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]

Interpretacja wyników kierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS jest analogiczna do wariantu z uwzględnieniem RSS, przedstawionej w poprzednim rozdziale.



Analiza scenariuszowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej. Ponownie, wyniki całkowite przedstawiono w Załączniku 16.5 (str. 175).

Tabela 74. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy scenariuszowej bez uwzględnieniem RSS.

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

---

Interpretacja wyników kierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS jest analogiczna do wariantu z uwzględnieniem RSS, przedstawionej w poprzednim rozdziale.

### 12.4.1.3 Analiza progowa w ramach deterministycznej analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono progowe ceny zbytu netto, po przyjęciu których wartość wskaźnika ICUR w danym scenariuszu analizy wrażliwości zrównuje się z wysokością proggu opłacalności dla technologii medycznych (155 514 zł/QALY).

Tabela 75. Progowa cena zbytu netto wyznaczona w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Numer scenariusza	Porównanie (AKA vs.)			
	CHB+OBI	CHB+R	B+R	FCR
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████
<b>Kierunkowa analiza wrażliwości</b>				
1 (min)	████████	████████	████████	████████
1 (max)	████████	████████	████████	████████
2 (min)	████████	████████	████████	████████
2 (max)	████████	████████	████████	████████
3 (min)	████████	████████	████████	████████
3 (max)	████████	████████	████████	████████
4 (min)	████████	████████	████████	████████
4 (max)	████████	████████	████████	████████
5 (min)	████████	████████	████████	████████
5 (max)	████████	████████	████████	████████
<b>Scenariuszowa analiza wrażliwości</b>				
S1a	████████	████████	████████	████████
S1b	████████	████████	████████	████████
S2	████████	████████	████████	████████
S3	████████	████████	████████	████████
S4	████████	████████	████████	████████
S5a	████████	████████	████████	████████
S5b	████████	████████	████████	████████

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości w większości wariantów odnotowano umiarkowane zmiany progowych ceny wyznaczonych na podstawie wskaźników ICUR. Najwyższą progową cenę zbytu netto (████████) odnotowano w ramach porównania z CHB+R w wariacie S1a analizy scenariuszowej, w którym w ramach populacji docelowej uwzględniono wyłącznie pacjentów ██████████. Najniższą progową cenę zbytu netto (████████) odnotowano natomiast w ramach porównania

---

z CHB+OBI w wariantcie **S2** analizy scenariuszowej, w którym jako źródło wartości użyteczności przyjęto badanie *ELEVATE-TN*.

## 12.4.2 Deterministyczna analiza wrażliwości CMA (r/r CLL)

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego dla r/r CLL przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze dotyczące:

- Zmiany kosztu podania doustnego na koszt na poziomie wizyty ambulatoryjnej,
- Nieuwzględnienia kosztów diagnostyki migotania przedsionków,
- Wydłużenia horyzontu czasowego do 2 lat.

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 11.2.2 (str.114). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z przedstawioną w tabeli z opisem scenariuszy analizy wrażliwości.

### 12.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości (porównanie AKA vs. IBR) w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Wyniki AW CMA (r/r CLL) – warianty analizy scenariuszowej z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty całkowite (akalabrutynib)	Koszty całkowite (ibrutynib)	Inkrementalne koszty	Koszty refundacji Calquence	Progowa cena zbytu netto
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█
1. Zmiana ceny podania leku	█	█	█	█	█
2. Nieuwzględnienie kosztów diagnostyki AF	█	█	█	█	█
3. Dwuletni horyzont czasowy	█	█	█	█	█

Analiza wrażliwości w pełni potwierdza stabilność wnioskowania. █  
 █  
 █  
 █  
 █  
 █

### 12.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości (porównanie AKA vs. IBR) w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Wyniki AW CMA (r/r CLL) – warianty analizy scenariuszowej bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty całkowite (akalabrutynib)	Koszty całkowite (ibrutynib)	Inkrementalne koszty	Koszty refundacji Calquence	Progowa cena zbytu netto
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1. Zmiana ceny podania leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2. Nieuwzględnienie kosztów diagnostyki AF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3. Dwuletni horyzont czasowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Również w wariantcie bez uwzględnienia RSS analiza wrażliwości w pełni potwierdza stabilność wnioskowania. [REDACTED]

## 12.5 Probabilistyczna analiza wrażliwości CUA (1L CLL)

Głównym celem analizy probabilistycznej jest zbadanie czułości modelu na niepewności dotyczące przyjętych w analizie wartości parametrów wejściowych, w szczególności analiza czy zmiany wyniku modelu mają charakter ciągły względem zmian wartości parametrów wejściowych (mała zmiana parametru prowadzi do małej zmiany wyników). Biorąc pod uwagę cel analizy probabilistycznej zdecydowano się odstąpić od przeprowadzania obliczeń w wariantcie bez uwzględniania zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, uznając, że obliczenia w wariantcie z RSS są wystarczające do oceny integralności strukturalnej modelu ekonomicznego.

Ze względu na specyfikę populacji docelowej w ramach wskazania 1L CLL, na którą składają się dwie podgrupy pacjentów, dla których wykorzystano w analizie oddzielne zestawy parametrów dotyczących efektywności klinicznej przeprowadzono dwa oddzielne zestawy obliczeń ([REDACTED]), w każdym po **1 000 iteracji** na porównanie akalabrutynibu vs. dany komparator, których wyniki na potrzeby prezentacji wyników w populacji łącznej [REDACTED] zważono, podobnie jak miało to miejsce w ramach analizy podstawowej.

Tabela 78. Wyniki analizy probabilistycznej – ██████████ (z RSS).

Interwencja	Całkowite		Inkrementalne (AKA vs.)		ICUR
	Koszty	QALY	Koszty	QALY	
Akalabrutynib	████████	6,93	-	-	-
CHB+OBI	████████	5,29	████████	1,63	████████
CHB+R	████████	3,41	████████	3,51	████████
B+R	████████	3,61	████████	3,32	████████
FCR	████████	3,83	████████	3,10	████████

Wartości wyznaczone w ramach analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, oszacowane średnie wartości ICUR wahają się od ██████████ (vs. CHB+R) do ██████████ (vs. CHB+OBI).

W poniższej tabeli porównano inkrementalne wyniki analizy probabilistycznej oraz w wariancie podstawowym.

Tabela 79. Porównanie wyników analizy probabilistycznej oraz deterministycznej.

Porównanie	Wartość ICUR		Różnica	Zmiana [%]
	Analiza podstawowa	Analiza probabilistyczna		
AKA vs. CHB+OBI	████████	████████	████████	-3,20%
AKA vs. CHB+R	████████	████████	████████	1,48%
AKA vs. B+R	████████	████████	████████	3,17%
AKA vs. FCR	████████	████████	████████	3,68%

Największe, 3,7% odchylenie wartości ICUR względem analizy deterministycznej zaobserwowano w ramach porównania ze schematem FCR, w ramach którego średnie inkrementalne efekty zdrowotne były nieco niższe od wartości z analizy podstawowej (o 0,07 QALY, czyli równoważnie 2,1%), przy jednoczesnych podobnych kosztach inkrementalnych (różnica w wysokości ██████████, 1,5%).

Ogólnie odchylenia względem wartości z analizy podstawowej nie są znaczące, ale ich występowanie świadczy o dosyć powolnej zbieżności wyników średnich analizy probabilistycznej do wyników analizy podstawowej – wynika to ze znacznego zakresu zmienności wyników w ramach poszczególnych iteracji, które z kolei są następstwem występowania niepewności dotyczących oszacowań wartości parametrów wejściowych modelu.

Na poniższym wykresie przedstawiono przebieg krzywej prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności porównywanych interwencji, przy przyjęciu gotowości do zapłaty na poziomie od 0 zł/QALY do

600 tys. zł/QALY. Dla danego progu gotowości do zapłaty, wartość krzywej dla wybranej interwencji wyznacza prawdopodobieństwo, że jest to najbardziej efektywna kosztowo z porównywanych interwencji.

Wykres 16. Prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności porównywanych interwencji.

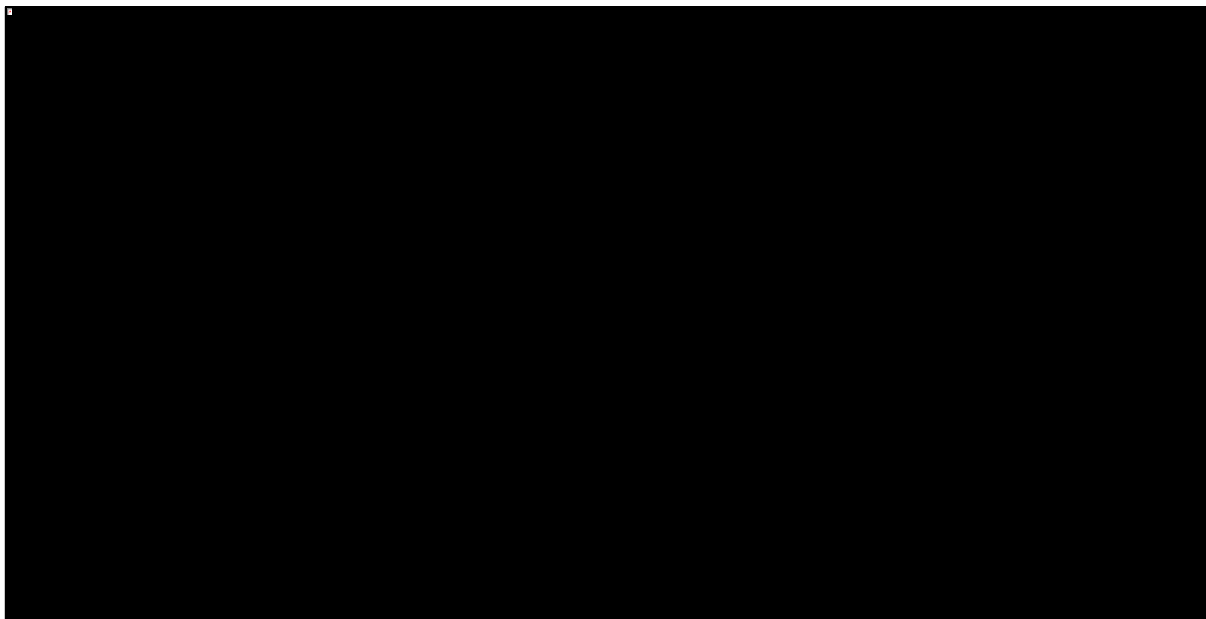


Prawdopodobieństwo, że akalabrutynib jest terapią o najwyższej kosztowej opłacalności przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności równego 156 tys. zł/QALY wynosi [zamaskowane].

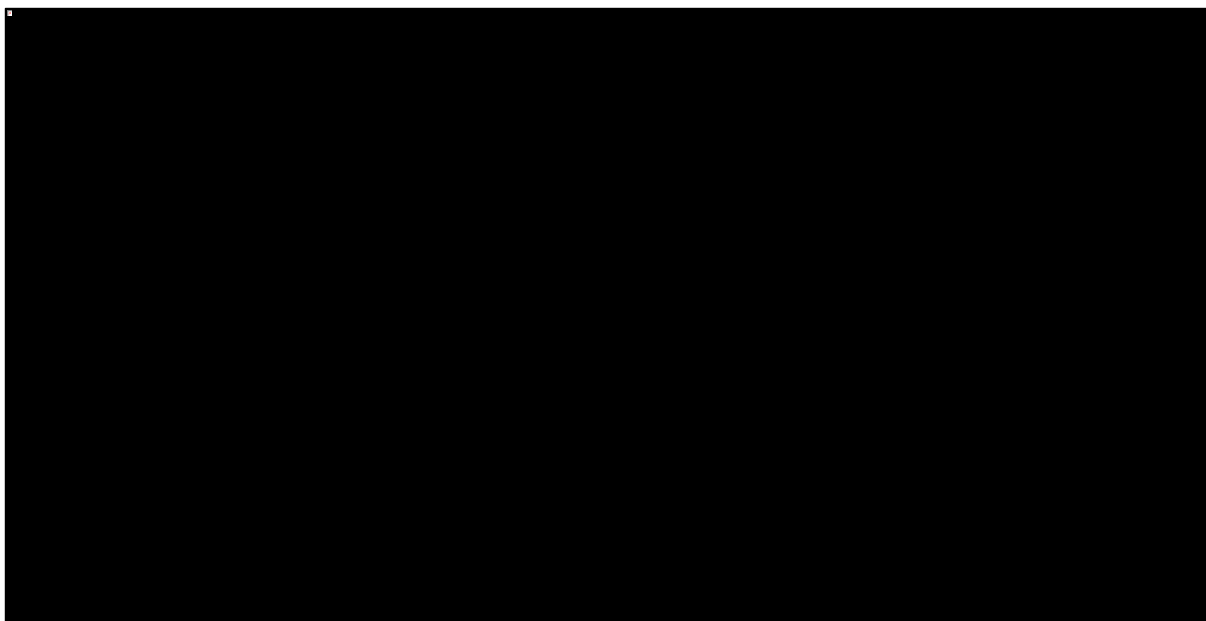
Na poniższych dwóch wykresach przedstawiono rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej w porównaniu z głównym komparatorem, czyli terapią skojarzoną OBI+CHB. Wykresy prezentują płaszczyznę kosztów-użyteczności, w której na osi rzędnych prezentowane są inkrementalne efekty zdrowotne, natomiast na osi odciętych inkrementalne koszty.



Wykres 17. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+OBI, populacja [REDACTED].



Wykres 18. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+OBI, populacja [REDACTED].



Wizualna ocena wyników PSA prowadzi do obserwacji o **istotnej korelacji** pomiędzy inkrementalnymi kosztami a efektami zdrowotnymi w populacji pacjentów [REDACTED] – wzrost osiąganych efektów prowadzi do jednoczesnego wzrostu inkrementalnych kosztów dla płatnika. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że istotna część zmienności w tej populacji w zakresie efektów zdrowotnych powiązana jest

z czasem przeżycia bez progresji, który determinuje również długość leczenia akalabrutynibem i w konsekwencji wysokością kosztów lekowych stanowiących główne źródło wydatków inkrementalnych.

W populacji [REDAKTOWANO] efekt ten jest mniej widoczny, co związane jest między innymi z wyższą jakością danych źródłowych dla tej populacji, ze względu na wyższą liczebność tej podgrupy w badaniu *ELEVATE-TN*.

Zdecydowana większość iteracji wskazuje na **dodatkowe korzyści zdrowotne** związane z refundacją akalabrutynibu, [REDAKTOWANO]. Związane jest to przede wszystkim z niedojrzałością danych pierwotnych z badania *ELEVATE-TN*, która prowadzi do znacznych zakresów zmienności dla parametrów wejściowych dotyczących efektywności klinicznej. W jednej z iteracji ([REDAKTOWANO]) akalabrutynib okazał się być równocześnie interwencją tańszą od CHB+OBI.

Wykresy rozrzutu dla pozostałych komparatorów przedstawiono w Załączniku 16.6 (str. 181).

## 13 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w przyjętym dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

### Dopasowanie krzywych parametrycznych

W ramach modelowania przebiegu życia, czas trwania przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oraz czas trwania przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) wyznaczono przy pomocy krzywych parametrycznych dopasowanych do danych pierwotnych z badań *ELEVATE-TN* oraz *ASCEND* (w przypadku krzywych OS). Mediana czasu obserwacji w badaniu *ELEVATE-TN* w momencie analizy śródkresowej (z której korzystano w raporcie) wyniosła 28,3 miesiąca (zob. Załącznik 16.4, str. 170), w trakcie badania w populacji ITT zaobserwowano jedynie ■ zdarzeń progresji (na 179 pacjentów) w ramieniu akalabrutynibu oraz ■ przypadków zgonu (w tym ■ przed progresją choroby), co znacząco ogranicza możliwość wiarygodnej ekstrapolacji danych z badania na horyzont dożywotni (30-letni).

W trakcie kongresu EHA2021 organizowanego przez Europejskie Stowarzyszenie Hematologiczne (*European Hematology Association*) odbywającego się w dniach 9-17 czerwca zaprezentowano dane z czteroletniego okresu obserwacji w badaniu *ELEVATE-TN* (punkt odcięcia danych: 11.09.2020, mediana czasu obserwacji wyniosła dokładnie 46,9 miesięcy). Dane z dłuższego okresu obserwacji potwierdzają wysoką skuteczność akalabrutynibu oraz jego dobry profil bezpieczeństwa, a także co ważne w kontekście omawianego ograniczenia – słuszność przyjętych założeń dotyczących modelowania przeprowadzonego w ramach analizy przeżycia. Odsetki przeżycia bez progresji w 48 miesiącu omówiono przy okazji doboru modeli parametrycznych – ich zbieżność z wybranymi *a priori* modelami potwierdza, że pomimo swoich ograniczeń, zaproponowane podejście mające na celu ograniczenie wpływu niedojrzałości danych na prognozy modelu ekonomicznego faktycznie pozwoliło na wiarygodną ekstrapolację danych z

badania *ELEVATE-TN*. W ramach tego podejścia dokonano następujących korekt względem standardowej procedury dopasowania modeli parametrycznych (szczegóły omówiono w Rozdziale 6.2, str. 49):

- Odstąpiono od modelowania przeżycia całkowitego na podstawie krzywej OS z badania *ELEVATE-TN*. Zamiast tego czas przeżycia całkowitego wyznaczono jako sumę czasów przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, łącząc dane z badania *ELEVATE-TN* z danymi z badania *ASCEND*, przeprowadzonego w populacji pacjentów z r/r CLL.
- W populacji pacjentów [REDACTED] przeprowadzono analizę łączną obu ramion zawierających akalabrutynib w badaniu *ELEVATE-TN* (ramienia monoterapii oraz terapii skojarzonej z obinutuzumabem). Pozwoliło to ograniczyć wpływ niskiej liczebności tej podgrupy w badaniu na jakość dopasowania krzywych parametrycznych.
- Dobierając modele parametryczne, większy nacisk położono na wiarygodność ekstrapolacji i prostotę modeli (preferując modele o mniejszej liczbie parametrów) niż standardowe statystyczne kryteria dopasowania bazujące na ilości utraconej przez model informacji.

### Porównanie pośrednie

Efektywność kliniczną komparatorów spoza badania *ELEVATE-TN* oszacowano na podstawie przeprowadzonego *de novo* porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (*AKL Calquence 2021*). Ze względu na specyfikę populacji docelowej w ramach 1L CLL zgodnej z proponowanym programem lekowym, [REDACTED] porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o ograniczone dane – zarówno na poziomie budowy sieci (włączonych zostało niewiele badań, w populacji pacjentów [REDACTED] nie udało się przeprowadzić porównania ze schematem B+R, ze względu na brak badań dla komparatora w wyróżnionej podgrupie pacjentów), jak i poszczególnych badań (liczebność kohorty zgodnej z definicją populacji docelowej liczyła w niektórych z nich zaledwie kilku pacjentów).

Ograniczenie to dotyczy szczególnie populacji pacjentów [REDACTED], w której przeprowadzone porównanie uznano za skrajnie niewiarygodne i odstąpiono od wykorzystywania jego wyników w analizie ekonomicznej (zob. Rozdział 6.2.1.1.3, str. 59). Zamiast tego w całej populacji pacjentów [REDACTED] [REDACTED] korzystano z wyników porównania przeprowadzonego w populacji [REDACTED] [REDACTED], przyjmując założenie o utrzymywaniu się efektu względnego pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorami również w podgrupie pacjentów [REDACTED]. Założenie takie

można uznać za częściowo konserwatywne, gdyż jak wskazują wytyczne kliniczne część z komparatorów (schematy FCR i B+R) są niewskazane do stosowania w tej populacji ze względu na niską efektywność (APD Calquence 2021). Można więc zakładać, że w przypadku dostępności danych dla tej podgrupy umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego, wyniki takiego porównania jeszcze istotniej wskazywałyby na przewagę wnioskowanej interwencji, niż ma to miejsce w podgrupie pacjentów [REDACTED].

### Założenie o równej efektywności w ramach r/r CLL

W analizie dla populacji pacjentów z nawrotową bądź oporną postacią przewlekłej białaczki limfocytowej przyjęto założenie o równej efektywności klinicznej akalabrutynibu oraz ibrutynibu.

Założenie to znajduje swoje potwierdzenie w wynikach przeprowadzonej równoległej analizie klinicznej (AKL Calquence 2021), w której udowodniono równoważność tych interwencji. Niemniej, w ramach przeglądu badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji odnaleziono opracowania, w których wspomniane interwencje w populacji pacjentów r/r CLL porównywano przy wykorzystaniu metodyki analizy kosztów-użyteczności (zob. Rozdział 3, str. 29), wykazując przy tym istotną przewagę akalabrutynibu nad innymi interwencjami w zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w wysokości nawet 3,44 QALY (AKA vs. IBR, Vreman 2019).

Podsumowując, przyjęcie techniki analitycznej w postaci analizy minimalizacji-kosztów, należy uznać za w pełni uzasadnione w kontekście wyników porównań przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej, należy jednak zwrócić uwagę na różne podejścia stosowane w analizach ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów r/r CLL – przyjęte w niniejszym raporcie podejście analizy CMA należy uznać za zdecydowanie bardziej konserwatywne od wspomnianych analiz kosztów-użyteczności.

## 14 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem leku Calquence® (akalabrutynib). Populacja objęta wnioskowanym wskazaniem uwzględnia zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], jak i pacjentów wcześniej leczonych z oporną bądź nawrotową postacią CLL [REDAKTOWANE].

Ze względu na uwzględnienie w populacji dwóch heterogenicznych ze względu na stan leczenia grup pacjentów (1L oraz r/r CLL), przeprowadzono dwa odrębne porównania. Analizę ekonomiczną w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych przeprowadzono przy pomocy preferowanej przez AOTMiT metodyki **analizy kosztów-użyteczności**. W ramach tej analizy konieczne było modelowanie przebiegu terapii poza okres, dla którego dostępne są dane o efektywności klinicznej porównywanych interwencji. Wykorzystano w tym celu szeroko stosowany w ramach ocen HTA, w szczególności w przypadku problemów zdrowotnych z zakresu onkologii, model semi-Markowa. Natomiast w ramach oceny akalabrutynibu w opornej bądź nawrotowej CLL za technikę analityczną przyjęto **analizę minimalizacji-kosztów**. Podyktowane to jest wykazaniem braku różnic pomiędzy wnioskowaną interwencją a ibrutynibem na etapie analizy klinicznej (*AKL Calquence 2021*). W przypadku analizy CMA dokonuje się wyłącznie porównania kosztów powiązanych z uwzględnionymi opcjami terapeutycznymi, co znacząco upraszcza strukturę modelu. W analizie tej przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, oszacowując tym samym wysokość cyklicznego kosztu płatnika publicznego ponoszonego na porównywane interwencje w jednostkowym okresie.

Podstawowym źródłem danych dla modelu ekonomicznego w 1L CLL było randomizowane badanie kliniczne III fazy *ELEVATE-TN* (*Sharman 2020*). Za główny komparator uznano refundowaną w ramach programu lekowego B.79 terapię skojarzoną obinutuzumabem oraz chlorambucylem, dodatkowo przeprowadzono również porównanie z trzema stosowanymi w rozważanym wskazaniu schematami standardowej immunochemioterapii: B+R (bendamustyna, rytuksymab), FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz CHB+R (chlorambucyl, rytuksymab). Porównania dodatkowe są jednak obciążone znaczną niepewnością, ze względu na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, które ze względu na małą ilość dowodów naukowych dla komparatorów w rozważanej populacji docelowej okazało się posiadać szereg istotnych ograniczeń (zob. Rozdział 13, str. 147).

W ramach oceny w r/r CLL nie było koniecznym modelowanie przebiegu leczenia – jedynymi parametrami wejściowymi modelu były parametry dotyczące schematów dawkowania oraz kosztów jednostkowych związanych z refundacją i administracją leczenia oraz jego monitorowaniem w ramach przyjętego rocznego horyzontu czasowego. Dodatkowo, biorąc pod uwagę wyniki badania *ELEVATE-RR* zaprezentowane na konferencji *EHA 2021 (Hillmen 2021)* uwzględniono również koszty związane z epizodami migotania przedsionków. Ze względu na roczny horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów, w zakresie tych epizodów uwzględniono wyłącznie koszty początkowej diagnostyki pacjenta, co jest postępowaniem konserwatywnym, gdyż zastosowanie akalabrutynibu prowadzi do zmniejszenia częstości występowania migotania przedsionków. Przyjęcie rocznego horyzontu czasowego dla tego porównania jest w pełni uzasadnione wykazaną w ramach analizy klinicznej (*AKL Calquence 2021*) równoważną efektywnością oraz oczekiwanym podobnym czasem trwania leczenia dla akalabrutynibu oraz ibrutynibu.

Za odpowiednie komparatory dla wnioskowanej interwencji w tym wskazaniu na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2021*) uznano dwie terapie refundowane w ramach programów lekowych B.92 oraz B.103: monoterapię ibrutynibem oraz terapię skojarzoną wenetoklaksem i rytuksymabem. W ramach analizy ekonomicznej zrezygnowano jednak z uwzględnienia jako komparatora skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem ze względu na pomijalny wpływ tego schematu na rozważania ekonomiczne. Od niespełna 2 lat w przedmiotowym wskazaniu finansowaniem objęte są dwie terapie celowane, w związku z czym na przestrzeni tak długiego czasu doszło już do stabilizacji w zakresie podziału rynku pomiędzy lekami reprezentującymi dwie grupy terapeutyczne, tj. inhibitor kinazy Brutona oraz antagonistę BCL2. Należy zatem oczekiwać, że na terapię skojarzoną wenetoklaksem oraz rytuksymabem są już kierowani obecnie wyłącznie pacjenci, u których jej zastosowanie jest wskazane i refundacja akalabrutynibu jako kolejnego przedstawiciela interwencji z grupy inhibitorów kinazy Brutona nie zaburzy tej zastanej stabilizacji. Jako potwierdzenie przyjętego założenia należy przyjąć odpowiedzi ekspertów klinicznych, którzy stwierdzili, że ewentualne zastępowanie terapii WEN+R przez akalabrutynib w przypadku jego refundacji będzie co najwyżej sporadyczne (szczegóły omówiono w dokumencie *BIA Calquence 2021*).

Wartości parametrów wejściowych dotyczących efektywności klinicznej w modelu dla 1L CLL wyznaczono na podstawie badania klinicznego III fazy *ELEVATE-TN*, w ramach którego dokonano porównania *head-to-head* z refundowaną w Polsce terapią obinutuzumabem i chlorambucylem. Dzięki dostępowi do danych z poziomu pacjenta, autorzy modelu globalnego przeprowadzili porównania bezpośrednie w podgrupach uwzględnionych w modelu, [REDACTED].

Na potrzeby porównań ze schematami B+R, FCR oraz CHB+R przeprowadzono *de novo* porównanie pośrednie metodą meta-analizy sieciowej (AKL Calquence 2021). Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych dla komparatorów, możliwe było utworzenie sieci badań, pozwalającej na przeprowadzenie porównań z wszystkimi uwzględnionymi komparatorami wyłącznie w podgrupie pacjentów [REDACTED]. Wyniki tego porównania uznano na potrzeby analizy ekonomicznej za reprezentatywne dla całej podgrupy pacjentów [REDACTED].

Analizę przeżycia przeprowadzono w standardowy dla modelu przeżycia podzielonego sposób, dopasowując do krzywych estymatora Kaplana-Meiera wyznaczonych na podstawie danych z poziomu pacjenta najczęściej wykorzystywane modele parametryczne. Na etapie przygotowywania modelu globalnego, uznano, że najlepszym sposobem ekstrapolacji danych z badania będzie dopasowanie odrębnych modeli do danych z ramion wnioskowanej interwencji oraz komparatora badania *ELEVATE-TN*. Część danych z badania *ELEVATE-TN* należy niestety uznać za niedojrzałe, szczególnie w zakresie oceny przeżycia po progresji. Należy jednak podkreślić, że projektując model ekonomiczny starano się zaadresować wszystkie występujące ograniczenia, w tym niedojrzałość danych i odpowiednio dostosować model, tak aby zminimalizować ich wpływ na wyniki. Przykładowo, wpływ ograniczenia dotyczącego dojrzałości danych z okresu po progresji choroby na wyniki analizy starano się osłabić poprzez przeprowadzenie analizy łącznej (z ang. *Pooled Analysis*) danych z badania *ELEVATE-TN* z okresu po progresji choroby i danych z badania *ASCEND* (które przeprowadzono w populacji pacjentów r/r CLL). Niemniej w dalszym ciągu dojrzałość danych z głównego badania klinicznego, na wynikach którego oparto analizę ekonomiczną należy uznać za jej istotne ograniczenie (zob. Rozdział 12.4.2, str. 141). W momencie przygotowywania analizy nie dysponowano jeszcze pełnymi danymi z poziomu pacjenta z dłuższego okresu obserwacji w badaniu *ELEVATE-TN* (z punktem odcięcia 11.09.2020 o medianie czasu obserwacji równej 47 miesięcy), jednak na podstawie porównania prognoz modelu ekonomicznego z danymi przedstawionymi na konferencji *EHA 2021* (Sharman 2021) należy uznać, że przeprowadzone na danych z wcześniejszej analizy śródkresowej modelowanie jest wiarygodne i uznać je za zwalidowane w kontekście np. czasu przeżycia do progresji.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w oszacowanych kosztach całkowitych.



Podobne założenie dotyczące perspektywy przyjęto w analizie minimalizacji-kosztów, przy jednoczesnym ustaleniu długości horyzontu czasowego na 1 rok. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizach perspektywy oparto o wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*)

W ramach szerokiej analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii przewlekłej białaczki limfocytowej: koszty lekowe zarówno przed i po progresji choroby, koszty administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji oraz koszty świadczeń zdrowotnych wynikających z ogólnej opieki nad pacjentem, w tym także opieki końca życia. Wykorzystane połączenie podejścia ryczałtowego (np. w przypadku kosztów diagnostyki w ramach programu lekowego) oraz metody mikro kosztów (np. w przypadku szacowania kosztów opieki nad pacjentem) pozwala na jednoczesne dokładne oszacowanie ponoszonych przez płatnika kosztów oraz zachowania zgodności z warunkami refundacji świadczeń w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia. W ramach minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie kategorie kosztowe, w których zidentyfikowano potencjalne źródło różnic inkrementalnych dla płatnika pomiędzy porównywanymi interwencjami: koszty lekowe, administracji leczenia, diagnostyki w przypadku wystąpienia migotania przedsionków oraz diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych. Pozostałe kategorie kosztowe, biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności klinicznej pomiędzy interwencjami, uznano za nie generujące dodatkowych kosztów bądź oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (lub też pacjenta).

W przeprowadzonym systematycznym przeglądzie literatury mającym na celu znalezienie analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, **odnaleziono trzy opracowania**, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu, dodatkowo w ramach wyszukiwania uzupełniającego, które obejmowało portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono **trzy oceny leku Calquence**: w warunkach kanadyjskiego (*CADTH 2020, CADTH 2021*) oraz brytyjskiego systemu ochrony zdrowia (*NICE 2020*).

Ze względu na znaczące różnice w warunkach refundacji świadczeń opieki zdrowotnej pomiędzy polskim a zagranicznymi systemami ochrony zdrowia, bezpośrednio zestawienie ze sobą wyznaczonych w analizach kosztów nie dostarcza możliwych do wiarygodnego porównania informacji. Interesującym z punktu widzenia walidacji konwergencji są natomiast przyjęte w analizach założenia oraz osiągnięte wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.

W abstrakcie *Chatterjee 2020* oraz publikacji *Munir 2020* przedstawiono analizy efektywności-kosztów, natomiast w *Vreman 2019* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. W dwóch analizach przyjęto horyzont czasowy zgodny z przyjętym w niniejszej analizie (tj. 30-letni), natomiast w ramach analizy *Chatterjee 2020* wyniki oszacowano w krótszym, 10-letnim okresie. We wszystkich trzech analizach wyniki generowano przy pomocy modelu semi-markowa o strukturze przeżycia podzielonego. Dwie analizy dotyczyły populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, w których akalabrutynib porównywano z wenetoklaksem bądź obinutuzumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z chlorambucylem). W ramach analizy *Vreman 2019* dokonano porównania AKA vs. IBR w populacji pacjentów z nawrotową CLL, w ramach którego wykazano istotną różnicę w osiągniętych efektach zdrowotnych na korzyść akalabrutynibu (inkrementalne 3,44 QALY), co jest dosyć znaczącą różnicą w stosunku do przyjętej w niniejszej analizie metodyki w postaci analizy minimalizacji-kosztów dla tego porównania w tym wskazaniu.

Odnalezione w ramach przeglądu agencji HTA oceny akalabrutynibu w warunkach kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia dotyczą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia opartego o fludarabinę (*CADTH 2021*) oraz pacjentów z postacią oporną bądź nawrotową (*CADTH 2020*). W obu analizach przyjęto krótszy, kolejno 20-letni i 15-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni, w ramach którego przy pomocy techniki CUA przeprowadzono porównanie akalabrutynibu z terapią skojarzoną chlorambucylem i obinutuzumabem (1L CLL) oraz z ibrutynibem, idelalizybem/bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem oraz wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (r/r CLL).

W ramach 1L CLL wykorzystano podobny do przedstawionego w niniejszym dokumencie model ekonomiczny oparty o wyniki badania *ELEVATE-TN*. Oszacowane inkrementalne efekty zdrowotne vs. CHB+OBI wyniosły 2,25 QALY (w ramach oceny CADTH) i były tym samym znacząco wyższe od efektów inkrementalnych z analizy podstawowej (1,55 QALY), i to pomimo skróconego horyzontu czasowego. Niestety w ramach opisu analizy nie przedstawiono informacji dotyczących przyjętych stóp dyskontowych, które mogłyby tłumaczyć różnice w wynikach obu analiz. W ramach analizy w populacji r/r CLL również stosowano technikę CUA i ponownie wykazano dodatkowy efekt zdrowotny osiągany przez akalabrutynib w porównaniu z ibrutynibem (0,12 QALY), a także terapiami idelalizybem lub bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (1,49 QALY). Inny wynik otrzymano natomiast w ramach porównania z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem. Wykazano, że akalabrutynib jest zdominowany przez tą terapię, tj. uzyskiwany jest niższy efekt zdrowotny przy jednoczesnych dodatkowych kosztach). Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego (*AKL Calquence 2021*), w ramach

którego w populacji ITT badania *ASCEND* wyznaczono bliską statystycznej istotności przewagę akalabrutynibu (HR PFS = 1,89, 95% CI: 0,89 - 4,00), wynik przedstawiony w analizie *CADTH 2020* należy uznać za znacznie odstający od wyników omawianych w niniejszym raporcie.

Trzecia z odnalezionych analiz zagranicznych agencji HTA (*NICE 2020*) również opierała się o model semi-Markowa stworzony na bazie wyników badania *ELEVATE-TN*. Przyjęto w niej horyzont 30-letni, w którym przeprowadzono porównanie akalabrutynib vs. terapia skojarzona chlorambucylem i obinutuzumabem. Niestety w raporcie agencji szczegółowe wyniki, w tym dotyczące efektów zdrowotnych zostały utajnione, co uniemożliwia zestawienie ich z wynikami analizy podstawowej.

Walidacja konwergencji potwierdza zatem słuszność przeprowadzenia analizy dla wskazania 1L CLL w formie kosztów-użyteczności, a także uznanie za głównego komparatora terapii skojarzonej obinutuzumabem i chlorambucylem. We wszystkich odnalezionych w ramach przeglądu analizach wykorzystywano model o strukturze przeżycia podzielonego oparty w głównej mierze o wyniki badania *ELEVATE-TN*. Zidentyfikowano natomiast dosyć istotne różnice w technice analitycznej dotyczącej wskazania r/r CLL. Odnalezione analizy preferowały technikę analizy kosztów-użyteczności i wykazywały dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniach AKA vs. IBR, natomiast jedna z analiz wykazała dominację WEN+R nad AKA. W niniejszej analizie zdecydowano się na technikę minimalizacji-kosztów, przyjmując założenie o równoważności klinicznej wnioskowanej interwencji oraz ibrutynibu, co podparto wykazaniem braku istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej w porównaniu pośrednim, a także badaniu *head-to-head ELEVATE-RR (Hillmen 2021)*. Konsekwencją tych rozbieżności może być niedoszacowanie kosztowej-efektywności leku Calquence® w tym wskazaniu względem terapii ibrutynibem.

## 15 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana interwencja jest interwencją skuteczniejszą, ale także droższą od obecnie stosowanych i refundowanych w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej opcji terapeutycznych. Inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności (ICUR), będący głównym wynikiem analizy kosztów użyteczności, z uwzględnieniem RSS wyniósł [REDACTED] w porównaniu z terapią obinutuzumabem i chlorambucylem. W ramach porównań dodatkowych ze schematami standardowej immunochemioterapii, uwzględniając RSS, wyniósł on [REDACTED] (vs. schemat CHB+R), [REDACTED] (vs. schemat B+R) oraz [REDACTED] (vs. schemat FCR). Oznacza to, że wartość ICUR we wszystkich czterech porównaniach znajduje się powyżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 155 514 zł, przez co należy ją uznać za nieopłacalną kosztowo dla płatnika publicznego.

Przeprowadzona w ramach wskazania leczenia pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej analiza minimalizacji-kosztów wykazała, że akalabrutynib jest **tańszą interwencją, generującą oszczędności dla płatnika** w stosunku do obecnie stosowanego w rozważanym wskazaniu ibrutynibu. [REDACTED]

Zastosowanie akalabrutynibu u pacjentów wcześniej nieleczonych, z grupy wysokiego ryzyka genetycznego wiąże się z wysokim inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci **od 1,55 QALY w porównaniu z CHB+OBI do 3,17-3,51 QALY z pozostałymi schematami immunochemioterapii** (w zależności od przyjętego komparatora) w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym. Wartości całkowite efektów zdrowotnych osiągniętych przez uwzględnione w analizie interwencje wyniosły odpowiednio 7,07 QALY dla akalabrutynibu i od 3,56 do 5,52 QALY dla komparatorów.

Również w zakresie samego czasu przeżycia należy oczekiwać znaczących korzyści z zastosowania akalabrutynibu: średni czas przeżycia całkowitego w ramieniu akalabrutynibu wyniósł prawie **13 lat**, podczas gdy w ramieniu komparatorów wahał się on **od 7 do 11 lat**. Refundacja akalabrutynibu w pierwszej linii

leczenia jest zatem zgodna z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018).

Całkowity koszt leczenia w ramieniu akalabrutynibu oszacowano na [REDAKTOWANO], zaś w ramieniu komparatorów na od [REDAKTOWANO]. Większość kosztów w ramieniu wnioskowanej interwencji stanowią koszty lekowe 1L CLL, natomiast w przypadku komparatorów były to koszty kolejnych linii leczenia (w obrębie których stosowane są między innymi ibrutinib czy wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem).

Z perspektywy analizy kosztów-użyteczności, wyniki analizy ekonomicznej w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych [REDAKTOWANO] wskazują na brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji dla płatnika publicznego. Należy jednak zwrócić uwagę, że wynika to w dużej mierze z faktu, że w tej populacji w chwili obecnej nie jest objęta finansowaniem jakakolwiek forma leczenia celowanego, co ma z jednej strony wpływ na niższe koszty leczenia, ale równocześnie ma bardzo negatywny wpływ na dalsze wyniki leczenia. Udostępnienie terapii akalabrutynibem będzie zatem prowadzić do szerokiego zakresu korzyści zdrowotnych dla pacjentów, które pokrywają się równocześnie z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych, które mogą w przypadku refundacji leku Calquence® rekompensować koszt ponoszony przez płatnika publicznego. Natomiast w ramach wskazania leczenia pacjentów z oporną bądź nawrotową białaczką limfocytową, szacuje się, że refundacja akalabrutynibu będzie prowadzić do oszczędności dla płatnika publicznego.

## 16 Załączniki

### 16.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 80. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy analiza kosztów walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności opis metodyki analizy
[REDAKTOWANE]	przegląd systematyczny użyteczności
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu bieżące konsultacje

## 16.2 Proponowany program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono zapisy proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem ICD-10: C91.1).

Tabela 81. Proponowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		

### 16.3 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia (*GUS 2019*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2018 roku. Roczną śmiertelność wyznaczono ważąc śmiertelność w populacji kobiet i mężczyzn, za wagi przyjmując odsetek mężczyzn w badaniu *CASSIOPEIA* (58,53% populacji badania stanowili mężczyźni). Roczne prawdopodobieństwo zgonu przeliczono na prawdopodobieństwo na cykl modelu (28 dni) wykorzystując wzór:

$$mortality_{cycle} = 1 - (1 - mortality_{year})^{\frac{28}{365,25}}$$

Tabela 82. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2019*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
0	0,42%	0,35%	0,39%	0,030%
1	0,03%	0,02%	0,02%	0,002%
2	0,02%	0,02%	0,02%	0,001%
3	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
4	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
5	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
6	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
7	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
8	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
9	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
10	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
11	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
12	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
13	0,02%	0,01%	0,02%	0,001%
14	0,02%	0,02%	0,02%	0,001%
15	0,03%	0,02%	0,02%	0,002%
16	0,04%	0,02%	0,03%	0,002%
17	0,05%	0,02%	0,04%	0,003%
18	0,06%	0,03%	0,05%	0,004%
19	0,07%	0,03%	0,06%	0,004%
20	0,08%	0,03%	0,06%	0,005%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
21	0,09%	0,03%	0,06%	0,005%
22	0,09%	0,03%	0,06%	0,005%
23	0,09%	0,02%	0,07%	0,005%
24	0,09%	0,02%	0,07%	0,005%
25	0,10%	0,03%	0,07%	0,005%
26	0,10%	0,03%	0,07%	0,006%
27	0,11%	0,03%	0,08%	0,006%
28	0,11%	0,03%	0,08%	0,006%
29	0,12%	0,03%	0,08%	0,007%
30	0,13%	0,03%	0,09%	0,007%
31	0,13%	0,04%	0,10%	0,007%
32	0,14%	0,04%	0,10%	0,008%
33	0,15%	0,04%	0,11%	0,008%
34	0,16%	0,05%	0,11%	0,009%
35	0,17%	0,05%	0,12%	0,009%
36	0,18%	0,06%	0,13%	0,010%
37	0,20%	0,06%	0,15%	0,011%
38	0,22%	0,07%	0,16%	0,012%
39	0,24%	0,08%	0,18%	0,014%
40	0,27%	0,08%	0,19%	0,015%
41	0,29%	0,09%	0,21%	0,016%
42	0,32%	0,10%	0,23%	0,018%
43	0,34%	0,11%	0,25%	0,019%
44	0,37%	0,13%	0,28%	0,021%
45	0,41%	0,14%	0,31%	0,023%
46	0,45%	0,16%	0,34%	0,026%
47	0,49%	0,18%	0,37%	0,029%
48	0,54%	0,20%	0,41%	0,031%
49	0,59%	0,22%	0,45%	0,034%
50	0,65%	0,24%	0,49%	0,038%
51	0,71%	0,26%	0,54%	0,041%
52	0,78%	0,29%	0,59%	0,045%
53	0,86%	0,32%	0,65%	0,050%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
54	0,95%	0,36%	0,72%	0,055%
55	1,05%	0,41%	0,80%	0,061%
56	1,15%	0,46%	0,88%	0,068%
57	1,26%	0,51%	0,97%	0,075%
58	1,38%	0,58%	1,07%	0,082%
59	1,50%	0,64%	1,17%	0,090%
60	1,64%	0,70%	1,27%	0,098%
61	1,78%	0,77%	1,39%	0,107%
62	1,94%	0,83%	1,51%	0,117%
63	2,11%	0,89%	1,64%	0,127%
64	2,29%	0,97%	1,78%	0,138%
65	2,48%	1,05%	1,92%	0,149%
66	2,66%	1,14%	2,07%	0,161%
67	2,85%	1,25%	2,23%	0,173%
68	3,03%	1,37%	2,38%	0,185%
69	3,21%	1,49%	2,54%	0,198%
70	3,40%	1,63%	2,72%	0,211%
71	3,62%	1,78%	2,91%	0,227%
72	3,87%	1,94%	3,12%	0,244%
73	4,16%	2,12%	3,37%	0,263%
74	4,48%	2,31%	3,64%	0,285%
75	4,83%	2,53%	3,94%	0,309%
76	5,23%	2,78%	4,28%	0,336%
77	5,66%	3,07%	4,66%	0,366%
78	6,14%	3,42%	5,09%	0,401%
79	6,69%	3,85%	5,59%	0,442%
80	7,31%	4,38%	6,18%	0,490%
81	8,00%	5,02%	6,85%	0,545%
82	8,75%	5,77%	7,60%	0,607%
83	9,55%	6,60%	8,40%	0,674%
84	10,36%	7,46%	9,24%	0,744%
85	11,19%	8,34%	10,09%	0,816%
86	12,03%	9,24%	10,95%	0,890%



Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
87	12,92%	10,16%	11,85%	0,968%
88	13,87%	11,15%	12,82%	1,052%
89	14,90%	12,23%	13,87%	1,145%
90	16,02%	13,43%	15,02%	1,248%
91	17,23%	14,75%	16,27%	1,362%
92	18,50%	16,16%	17,60%	1,484%
93	19,85%	17,66%	19,00%	1,616%
94	21,26%	19,25%	20,48%	1,758%
95	22,75%	20,93%	22,04%	1,910%
96	24,30%	22,71%	23,68%	2,072%
97	25,92%	24,57%	25,40%	2,246%
98	27,61%	26,52%	27,19%	2,433%
99	29,37%	28,55%	29,05%	2,631%
100	31,19%	30,66%	30,98%	2,843%

## 16.4 Badanie ELEVATE-TN

Próba kliniczna *ELEVATE-TN* była międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem III fazy, z randomizacją i bez zaślepienia (*open-label*). W badaniu oceniano skuteczność kliniczną akalabrutynibu w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu do terapii skojarzonej obinutuzumabem i chlorambucylem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (1L CLL).

Do badania kwalifikowano pacjentów z CLL potwierdzoną na podstawie kryteriów iwCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*), z wyszczególnieniem dwóch grup:

- Chorych w wieku 65 lat lub starszych,
- Dorosłych pacjentów poniżej 65 lat, u których klirens kreatyniny oszacowano w zakresie 30-69 ml/min przy użyciu wzoru Cockrofta-Gaulta, i którzy uzyskali powyżej 6 punktów w skali CIRS-G (z ang. *cumulative illness rating scale – geriatric*), oceniającej ciężkość chorób współistniejących dotyczących poszczególnych układów i narządów.

OGólny stan chorych włączanych do badania musiał wynosić 0-2 punktów w skali ECOG. Dodatkowo, wyniki badań diagnostycznych powinny wskazywać na prawidłowe czynności hematologiczne, wątroby i nerek. Z badania wykluczano pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie przeciw CLL (z wyjątkiem miejscowej radioterapii), a także chorych z istotnymi zaburzeniami układu krążenia oraz leczonych jednocześnie warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K.

Łącznie randomizowano 535 chorych w proporcji 1:1:1, do grup: akalabrutynibu (AKA, 179 pacjentów), akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI, 179 chorych) i obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (CHB+OBI, 177 pacjentów). Ze względu na cel przeprowadzanej analizy, w niniejszym załączniku ocena ramienia AKA+OBI nie została przedstawiona.

Akalabrutynib podawano doustnie w dawce 100 mg co 12 godzin, w 28-dniowych cyklach, do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Obinutuzumab i chlorambucyl podawano natomiast przez 6 cykli. Chorzy przypisani do ramienia CHB+OBI przyjmowali obinutuzumab we wlewie w dawkach odpowiednio: w pierwszym cyklu 1. dnia 100 mg, 2. dnia 900 mg, 8. dnia 1000 mg i 15. dnia 1000 mg, a w kolejnych cyklach (2-6) w dawce 1000 mg 1. dnia. Chlorambucyl był podawany doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, w dniach 1. i 15. każdego cyklu. W przypadku wystąpienia zda-

rzeń niepożądanych możliwa była modyfikacja dawek akalabrutynibu i chlorambucylu. Wyniki poszczególnych pacjentów cenzurowano w momencie wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z obserwacji lub zgonu.

Głównym punktem końcowym, ocenianym w badaniu *ELEVATE-TN*, było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej, definiowane jako czas od randomizacji do momentu progresji choroby, stwierdzanej na podstawie objawów klinicznych opisanych w iwCLL z 2008 roku, lub zgonu. Jako główną analizę autorzy przeprowadzili porównanie PFS między ramionami AKA+OBI a CHB+OBI. Porównanie wyników PFS pomiędzy AKA i CHB+OBI przeprowadzono w ramach analizy dodatkowej.

Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano: PFS w ocenie badaczy, odpowiedź na leczenie w ocenie IRC (odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją szpiku kostnego, odpowiedź częściowa z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *Nodular Partial Response*) lub odpowiedź częściowa), czas do rozpoczęcia kolejnej terapii oraz przeżycie całkowite. Dodatkowo badacze oceniali także bezpieczeństwo stosowania leku Calquence. Mediana okresu obserwacji wynosiła 28,3 miesiąca (IQR: 25,6; 33,1).

Wykorzystane w modelu dane wejściowe z badania *ELEVATE-TN* obejmowały:

- Charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty,
- Parametry skuteczności klinicznej:
  - Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie IRC oraz badaczy (PFS, z ang. *Radiographic Progression-Free survival*),
  - Przeżycie po progresji choroby (PPS, z ang. *Post-Progression Survival*),
- Częstość występowania AEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym akalabrutynib ma być podawany w Polsce pacjentom z CLL w dwóch wariantach: u chorych wcześniej nieleczonych [REDACTED] lub u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL o [REDACTED]. Podgrupy te zostały wyszczególnione ze względu na szczególnie złe rokowania oraz niską skuteczność stosowanych dotąd

chemioimmunoterapii. Szczegółową argumentację dotyczącą zasadności przyjęcia takiej populacji docelowej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence® 2021*).

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów próby *ELEVATE-TN* z wyszczególnieniem ramion leczenia akalabrutynibem (AKA) i skojarzenia obinutuzumabu z chlorambucylem (CHB+OBI).

Tabela 83. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania *ELEVATE-TN* (*Sharman 2020*).

	AKA, N = 179	CHB+OBI, N = 177
<b>Wiek</b>		
mediana (IQR) [lata]	70,0 (66,0; 75,0)	71,0 (67,0; 76,0)
≥ 75, n (%)	50 (27,9%)	52 (29,4%)
≥ 65, n (%)	151 (84,4%)	153 (86,4%)
< 65 <sup>^</sup> , n (%)	28 (15,6%)	24 (13,6%)
<b>Płeć, n (%)</b>		
żeńską	68 (38,0%)	71 (40,1%)
męską	111 (62,0%)	106 (59,9%)
<b>Stan sprawności według ECOG, n (%)</b>		
0-1	165 (92,2%)	167 (94,4%)
2	14 (7,8%)	10 (5,6%)
<b>Oszacowanie czasu przeżycia i czasu do pierwszego leczenia według CLL-IPI, n (%)</b>		
0-1 (niskie ryzyko)	4 (2,2%)	5 (2,8%)
2-3 (pośrednie ryzyko)	18 (10,1%)	25 (14,1%)
4-6 (wysokie ryzyko)	134 (74,9%)	119 (67,2%)
7-10 (bardzo wysokie ryzyko)	20 (11,2%)	23 (13,0%)
<b>Czynniki wpływające na rokowania (<i>high-risk features</i>)</b>		
del 17p13.1	16 (8,9%)	16 (9,0%)
del 11q22.3	31 (17,3%)	33 (18,6%)
<i>umIGHV</i>	119 (66,5%)	116 (65,5%)
<i>mTP53</i>	19 (10,6%)	21 (11,9%)
ogółem	31 (17,3%)	32 (18,1%)
złożony kariotyp	z del 17p13.1	8 (4,5%)
	bez del 17p13.1	23 (12,8%)
del 17p13.1 lub <i>mTP53</i>	11 (6,1%)	13 (7,3%)
del 17p13.1 oraz <i>mTP53</i>	12 (6,7%)	12 (6,8%)

	AKA, N = 179	CHB+OBI, N = 177
<b>CIRS-G</b>		
liczba chorych, u których przeprowadzono ocenę <sup>^^</sup> , n (%)	115	118
mediana (IQR) [lata]	6,0 (3,0; 8,0)	5,5 (4,0; 8,0)
<b>Klirens kreatyniny</b>		
mediana (IQR) [ml/min]	75,0 (58,0; 98,0)	70,0 (55,0; 90,0)
< 60 ml/min, n (%)	48 (26,8%)	56 (31,6%)
<b>Czas od rozpoznania CLL</b>		
mediana (IQR) miesiące	24,4 (7,0; 70,3)	30,7 (9,4; 64,2)

<sup>^</sup> wśród pacjentów < 65 lat, 8 chorych (4 w ramieniu AKA i 4 w ramieniu CHB+OBI) nie spełniało kryteriów włączenia do badania (wiek < 65 lat oraz CIRS-G > 6 lub klirens kreatyniny 30-69 ml/min);

<sup>^^</sup> ocena według CIRS-G nie była wymagana u wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Wykorzystane w modelu charakterystyki wyjściowe przedstawia kolejna tabela.

### 16.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W populacji ITT próby *ELEVATE-TN*, 24-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem było o 40 punktów procentowych wyższe w porównaniu do CHB+OBI (87% [95% CI: 81; 92] vs 47% [95% CI: 39; 55]). Mediana PFS w grupie AKA nie została osiągnięta (95% CI: 34,0; NO), a w grupie CHB+OBI wynosiła 22,6 (95% CI: 20,2; 27,6) miesiąca.

### 16.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W populacji ITT mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup, natomiast 24-miesięczny OS był nieznacznie wyższy w ramieniu AKA i wyniósł 95% (95% CI: 90; 97) w porównaniu do CHB+OBI 92% (95% CI: 86; 95).

### 16.4.3 Czas do zakończenia leczenia

Mediana czasu do przejścia chorych na kolejną terapię nie została osiągnięta w żadnej z grup. Mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła natomiast 27,7 (IQR: 24,8; 33,0) miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących akalabrutynib oraz 5,6 (IQR: 5,5; 5,9) miesiąca w grupie przyjmującej terapię skojarzoną obinutuzumabu i chlorambucylu. W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy *interim* 20% chorych przerwało leczenie akalabrutynibem. Pacjenci przypisani do leczenia CHB+OBI zgodnie z protokołem zakończyli terapię po 6 cyklach.

#### 16.4.4 Zdarzenia niepożądane (AEs)

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie raportowanych i obserwowanych AEs oraz wyników laboratoryjnych i oceny klinicznej w całym okresie leczenia (od daty podania pierwszej dawki leku do 30 dni po podaniu ostatniej dawki lub do momentu rozpoczęcia innej terapii przeciw CLL, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze). Wyniki analizy bezpieczeństwa prezentowano w podziale na AEs bez względu na stopień nasilenia oraz AEs 1-2 i  $\geq 3$  stopnia wg CTCAE (*National Cancer Institute Cancer Therapy and Evaluation Program Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w co najmniej 3 stopniu nasilenia występujące w ramionach porównywanych interwencji.

Tabela 84. Częstość występowania AEs  $\geq 3$  stopnia w badaniu *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n (%) N = 179	CHB+OBI, n (%) N = 169
Zwiększony poziom ALT/AST	██████	██████
Niedokrwistość	██████	██████
Krwawienie	██████	██████
Biegunka	██████	██████
Gorączka neutropeniczna	██████	██████
Nadciśnienie tętnicze	██████	██████
Zakażenia	██████	██████
Reakcje związane z wlewem	██████	██████
Neutropenia	██████	██████
Zmniejszona liczba neutrofilii	██████	██████
Wysypka	██████	██████
Małopłytkowość	██████	██████
Zespół rozpadu guza	██████	██████

## 16.5 Całkowite wyniki analizy wrażliwości

### 16.5.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższym załączniku przedstawiono całkowite wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Wyniki inkrementalne względem wnioskowanej interwencji, ich omówienie, a także analizę progową przedstawiono w Rozdziale 12.4 (str. 127)

.

Tabela 85. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

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



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

### 16.5.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższym załączniku przedstawiono całkowite wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Wyniki inkrementalne względem wnioskowanej interwencji, ich omówienie, a także analizę progową przedstawiono w Rozdziale 12.4 (str. 127).

Tabela 86. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.

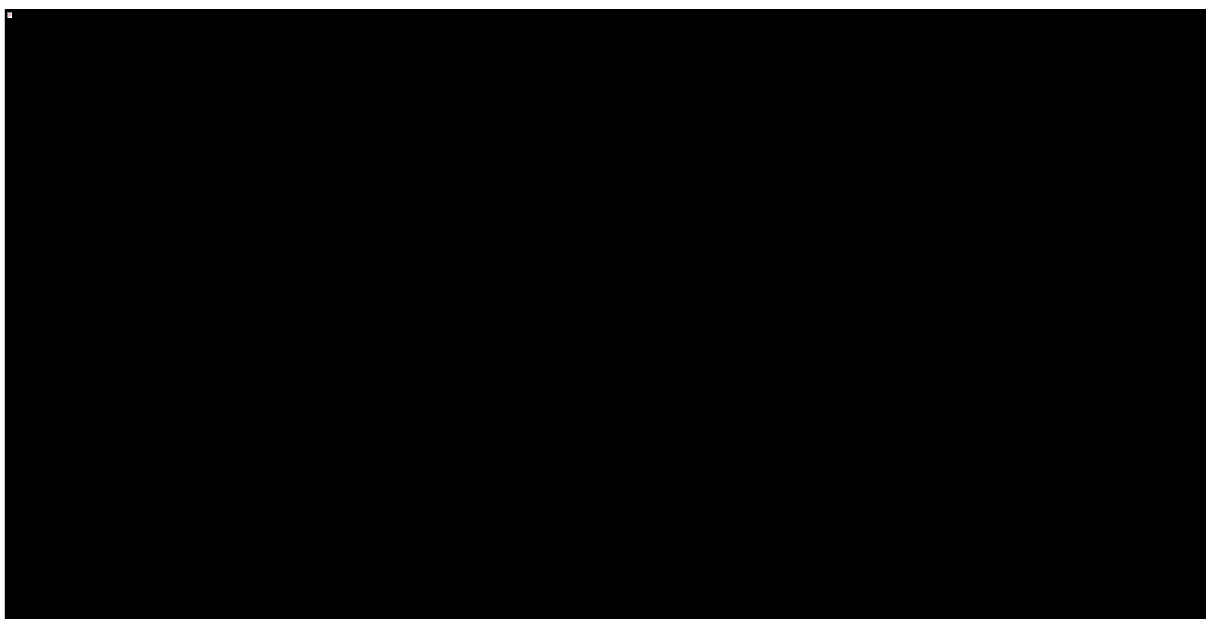
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

## 16.6 Wykresy rozrzutu dla pozostałych komparatorów (PSA)

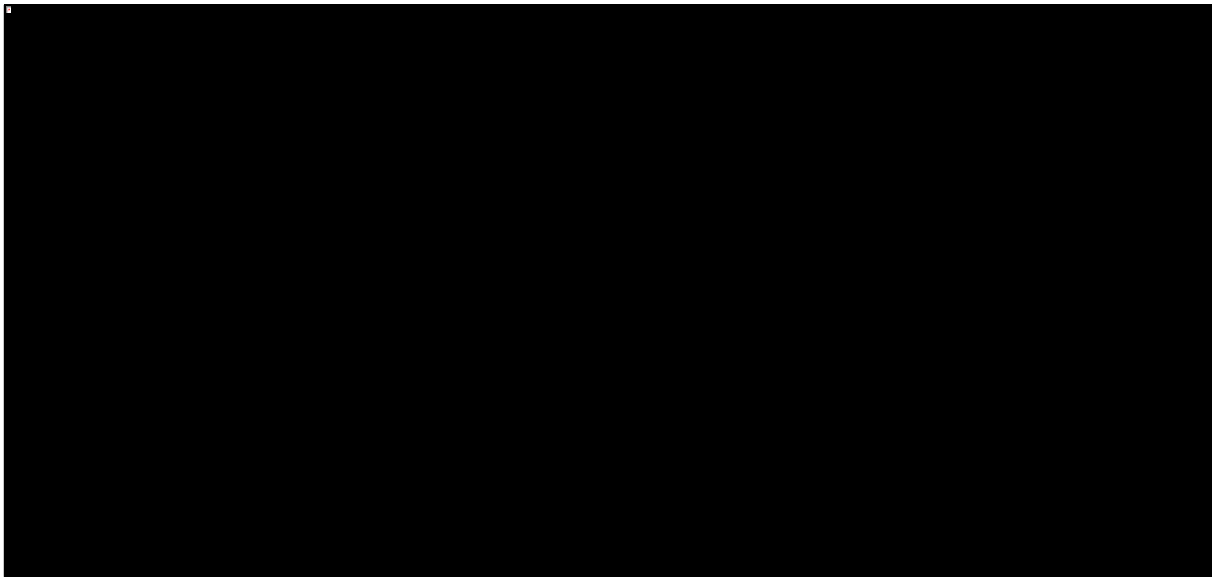
W ramach opisu wyników PSA omówiono wykresy rozrzutu dla głównego komparatora analizy (OBI+CHB), zob. Rozdział 11.2.3, str. 114. W poniższym załączniku przedstawiono wykresy rozrzuty dla pozostałych komparatorów uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

### 16.6.1 Populacja pacjentów z del17p/mTP53

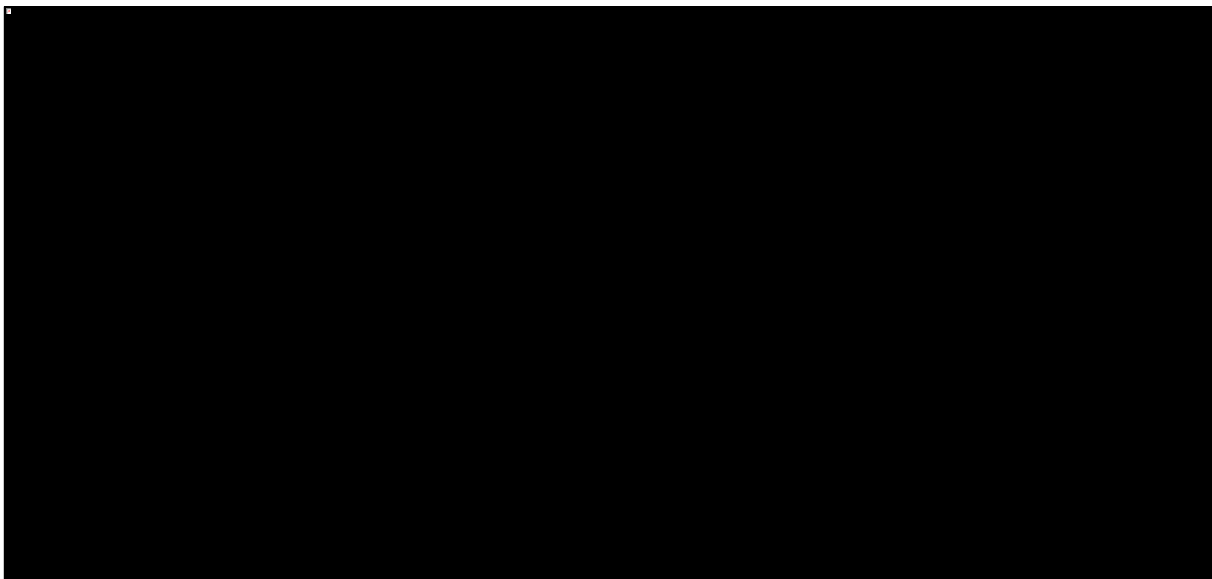
Wykres 19. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+R, populacja del17p/mTP53.



Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. BR, populacja del17p/mTP53.

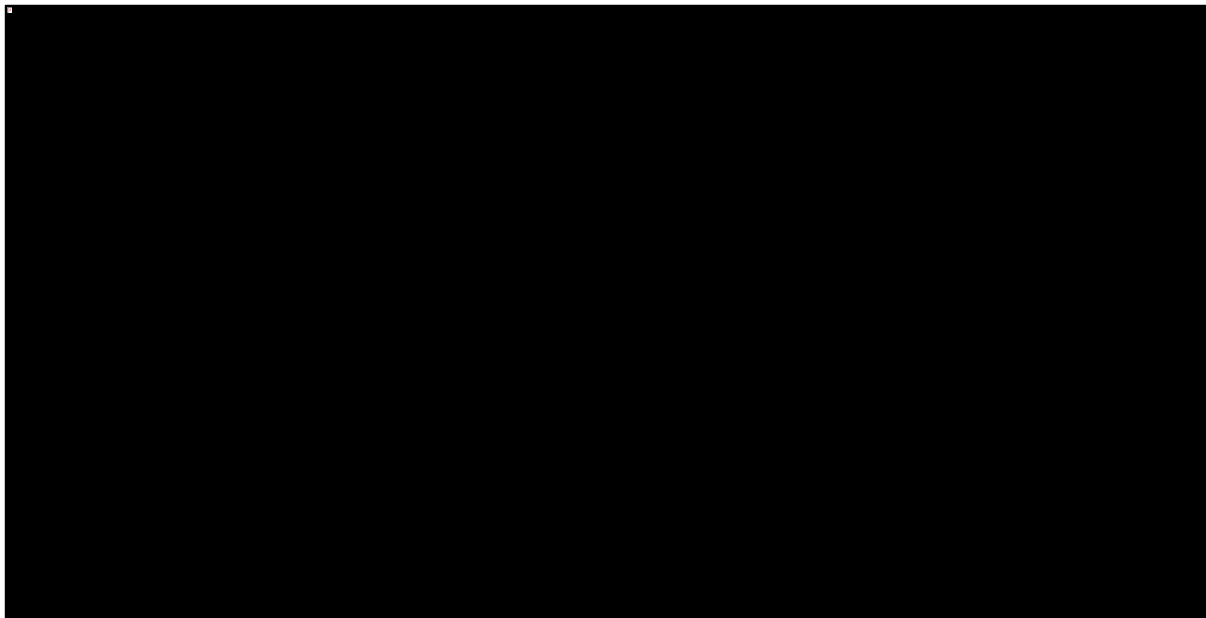


Wykres 21. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. FCR, populacja del17p/mTP53.

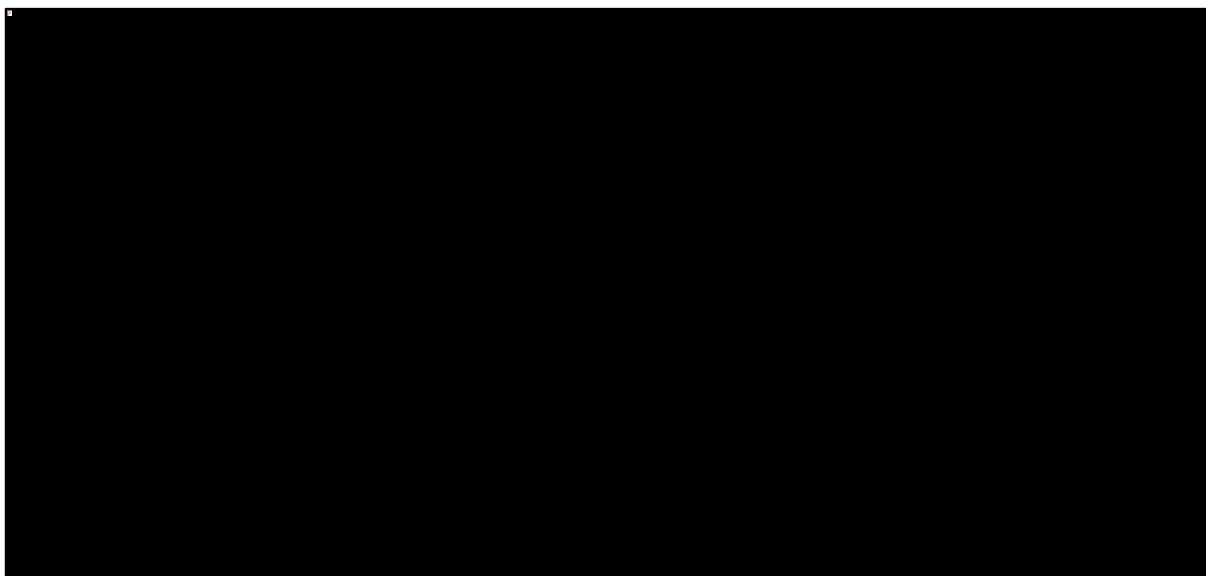


### 16.6.2 Populacja pacjentów z umIGHV

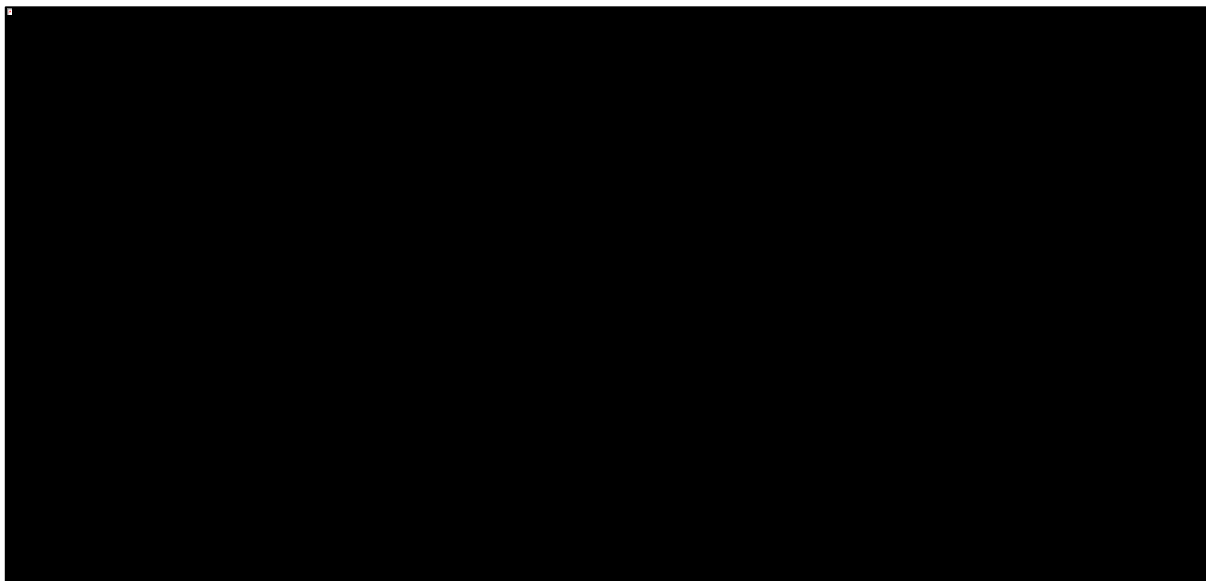
Wykres 22. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+R, populacja umIGHV.



Wykres 23. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. BR, populacja umIGHV.



Wykres 24. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. FCR, populacja umIGHV.





## Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowana cena leku Calquence® 60 kaps. a 100 mg (akalabrutynib).....	27
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence®. ....	28
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – <i>Pubmed</i> .....	30
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – <i>Embase</i> . ....	30
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – <i>Cochrane Library</i> . ....	30
Tabela 6. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych. ....	33
Tabela 7. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych. ....	36
Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym. ....	49
Tabela 9. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP - akalabrutynib [REDACTED].....	52
Tabela 10. Parametry modelu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTP - akalabrutynib, [REDACTED]. .....	53
Tabela 11. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd - akalabrutynib, [REDACTED].	54
Tabela 12. Parametry modelu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd - akalabrutynib, [REDACTED]. .....	55
Tabela 13. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP – CHB+OBI, [REDACTED].....	56
Tabela 14. Parametry modelu log-normalnego dopasowanego do krzywej TTP – CHB+OBI, [REDACTED].	57
Tabela 15. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd – CHB+OBI, [REDACTED].....	57
Tabela 16. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd – CHB+OBI, [REDACTED].	58
Tabela 17. [REDACTED].....	59
Tabela 18. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP - akalabrutynib, [REDACTED].....	61
Tabela 19. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTP - akalabrutynib, [REDACTED].....	63
Tabela 20. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd - akalabrutynib, [REDACTED].....	63
Tabela 21. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd - akalabrutynib, [REDACTED].....	64
Tabela 22. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTP – CHB+OBI, [REDACTED].....	65
Tabela 23. Parametry modelu log-normalnego dopasowanego do krzywej TTP – CHB+OBI, [REDACTED].....	66
Tabela 24. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych TTd – CHB+OBI, [REDACTED].....	66
Tabela 25. Parametry rozkładu wykładniczego dopasowanego do krzywej TTd – CHB+OBI, [REDACTED].....	67
Tabela 26. [REDACTED].....	68
Tabela 27. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych PPS – akalabrutynib. ....	70
Tabela 28. Modele dopasowane do krzywej PPS – akalabrutynib.....	71
Tabela 29. Parametry modelu wykładniczego dopasowanego do krzywej PPS – akalabrutynib. ....	71
Tabela 30. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych PPS – komparatory (CHB+OBI, B+R, FCR). ....	72
Tabela 31. Modele dopasowane do krzywej PPS – komparatory (CHB+OBI, B+R, FCR, CHB+R). ....	73

Tabela 32. Parametry rozkładu log-normalnego dopasowanego do krzywej PPS – komparatory (CHB+OBI, B+R, FCR). .....	73
Tabela 33. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. ....	74
Tabela 34. Ocena częstości występowania migotania przedsionków w ramach badania <i>ELEVATE-RR</i> . ....	75
Tabela 35. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w CLL. ....	77
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia CLL. ....	77
Tabela 37. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności. ....	80
Tabela 38. Wartości użyteczności wykorzystane w raportach ocenianych przez agencję NICE. ....	82
Tabela 39. Użyteczności w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> . ....	84
Tabela 40. Użyteczności przyjęte w modelu (na podstawie <i>NICE TA561</i> ). ....	85
Tabela 41. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. ....	85
Tabela 42. Informacje dotyczące preparatu akalabrutynib w ramach wnioskowanego programu lekowego. ....	88
Tabela 43. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®. ....	88
Tabela 44. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu. ....	89
Tabela 45. Schematy dawkowania interwencji uwzględnionych w modelu (FCR, B+R i CHB+OBI, IBR, WEN+R). ....	90
Tabela 46. Obliczenie ceny za miligram w dostępnych prezentacjach ocenianej interwencji i komparatorów. ....	92
Tabela 47. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia. ....	93
Tabela 48. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL ( <i>DGL 59/2021</i> ). ....	94
Tabela 49. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego. ....	95
Tabela 50. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	96
Tabela 51. Koszty hospitalizacji diagnostycznej w ramach leczenia migotania przedsionków. ....	97
Tabela 52. Koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej. ....	98
Tabela 53. Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych etapach leczenia. ....	100
Tabela 54. Czas trwania leczenia po progresji do stadium r/r CLL. ....	101
Tabela 55. Wartości wskaźnika CPI w kategorii Zdrowie (GUS). ....	102
Tabela 56. ....	106
Tabela 57. ....	107
Tabela 58. ....	108
Tabela 59. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....	110
Tabela 60. Warianty analizy uwzględnione w analizie kierunkowej. ....	113
Tabela 61. Warianty analizy uwzględnione w analizie scenariuszowej. ....	113
Tabela 62. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości. ....	114

Tabela 63. Założenia analizy probabilistycznej. ....	114
Tabela 64. Udział podgrup ██████████ w populacji pacjentów 1L CLL ██████████ ██████████ .....	117
Tabela 65. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (1L CLL). ....	118
Tabela 66. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (1L CLL). ....	119
Tabela 67. Wyniki analizy inkrementalnej – różnice kosztów leczenia 1L CLL. ....	121
Tabela 68. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (r/r CLL).....	124
Tabela 69. Wyniki inkrementalne analizy CMA (r/r CLL). ....	125
Tabela 70. Wyniki analizy progowej dla opakowania Calquence, 60 kaps. a 100 mg. ....	126
Tabela 71. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS. ....	128
Tabela 72. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy scenariuszowej z uwzględnieniem RSS. ....	132
Tabela 73. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy kierunkowej bez uwzględnienia RSS. ....	135
Tabela 74. Wyniki AW CUA (1L CLL) – warianty analizy scenariuszowej bez uwzględnieniem RSS. ....	137
Tabela 75. Progowa cena zbytu netto wyznaczona w ramach deterministycznej analizy wrażliwości. ....	139
Tabela 76. Wyniki AW CMA (r/r CLL) – warianty analizy scenariuszowej z uwzględnieniem RSS. ....	141
Tabela 77. Wyniki AW CMA (r/r CLL) – warianty analizy scenariuszowej bez uwzględnienia RSS. ....	142
Tabela 78. Wyniki analizy probabilistycznej – ██████████ (z RSS). ....	143
Tabela 79. Porównanie wyników analizy probabilistycznej oraz deterministycznej.....	143
Tabela 80. Autorzy analizy ekonomicznej. ....	158
Tabela 81. Proponowany program lekowy. ....	159
Tabela 82. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia ( <i>GUS 2019</i> ). ....	166
Tabela 83. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania <i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> ). ....	172
Tabela 84. Częstość występowania AEs $\geq 3$ stopnia w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> . ....	174
Tabela 85. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	176
Tabela 86. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	179

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence® .....	32
Wykres 2. Schemat graficzny modelu semi-Markowa. ....	46
Wykres 3. Modele dopasowane do krzywej TTP – akalabrutynib, ██████████ .....	53
Wykres 4. Modele dopasowane do krzywej TTd – akalabrutynib, ██████████ .....	55
Wykres 5. Modele dopasowane do krzywej TTP – CHB+OBI ██████████ .....	57
Wykres 6. Modele dopasowane do krzywej TTd – CHB+OBI ██████████ .....	58
Wykres 7. Modele dopasowane do krzywej TTP – akalabrutynib, ██████████ .....	62
Wykres 8. Modele dopasowane do krzywej TTd – akalabrutynib, ██████████ .....	64
Wykres 9. Modele dopasowane do krzywej TTP – CHB+OBI, ██████████ .....	65
Wykres 10. Modele dopasowane do krzywej TTd – CHB+OBI, ██████████ .....	67
Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem CLL .....	79
Wykres 12. Zestawienie udziałów kosztów w poszczególnych ramionach modelu (1L CLL).....	119
Wykres 13. Prognozy czasów przeżycia pacjentów w poszczególnych ramionach modelu (1L CLL).....	120
Wykres 14. Wartości wskaźnika ICUR w analizie podstawowej (1L CLL).....	123
Wykres 15. Wykres tornado - zmiany wartości ICUR względem analizy podstawowej.....	131
Wykres 16. Prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności porównywanych interwencji.....	144
Wykres 17. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+OBI, populacja ██████████ .....	145
Wykres 18. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+OBI, populacja ██████████ .....	145
Wykres 19. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+R, populacja del17p/mTP53.....	181
Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. BR, populacja del17p/mTP53.....	182
Wykres 21. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. FCR, populacja del17p/mTP53.....	182
Wykres 22. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. CHB+R, populacja umIGHV. ....	183
Wykres 23. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. BR, populacja umIGHV. ....	183
Wykres 24. Wykres rozrzutu wyników PSA – AKA vs. FCR, populacja umIGHV. ....	184

## Piśmiennictwo

- AE Zytiga 2018** ██████████. Zytiga® (octan abirateronu) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza Ekonomiczna. Kraków 2019.
- AKL Calquence 2021** ██████████ Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza kliniczna. Kraków 2021.
- AOTMiT 005/2020** Calquence (akalabrutynib) we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Fun-duszu Medycznego 005/2020. Data ukończenia: 19.02.2021 Dostęp online: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_005.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_005.pdf) , data ostatniego dostępu: 25.06.2021 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Calquence 2021** ██████████ Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2021.
- Beusterien 2010** Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 May 18;8:50.
- BIA Calquence 2021** ██████████ Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2021.
- CADTH 2021** CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW; Pharmacoeconomic Report. ACALABRUTINIB (CALQUENCE). AstraZeneca Canada Inc. Indication: With or without obinutuzumab, for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) for whom a fludarabine based regimen is inappropriate. Version: Final. Publication Date: January 8, 2021. Dostępny online pod adresem: <https://www.cadth.ca/acalabrutinib-calquence-previously-untreated-chronic-lymphocytic-leukemia-details>  
Data ostatniego dostępu: 21.04.2021
- CADTH 2020** CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW; Pharmacoeconomic Report. ACALABRUTINIB (CALQUENCE). AstraZeneca Canada Inc. Indication: As monotherapy for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Version: Final. Publication Date: November 17, 2020. Dostępny online pod adresem: <https://www.cadth.ca/acalabrutinib-calquence-chronic-lymphocytic-leukemia-details>  
Data ostatniego dostępu: 21.04.2021
- Chanan-Khan 2018** Chanan-Khan AA, Zaritskey A, Egyed M, Vokurka S, Semochkin S, Schuh A, Kassis J, Simpson D, Zhang J, Purse B, Foà R. Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e534-e543.
- Chatterjee 2020** Chatterjee A, Van de Wetering G, Goeree R, et al. Cost-Effectiveness of a 12-Month Fixed Duration of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab Versus Chemoimmunotherapy and Other Novel Combinations in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):31-32.
- ChPL Calquence** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence> , data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- Cramer 2018** Cramer P, Fraser G, Santucci-Silva R, Grosicki S, Dilhuydy MS, Janssens A, Loscertales J, Rule S, Goy A, Traina S, Chan EKH, Diels J, Sengupta N, Mahler M, Salman M, Howes A, Chanan-Khan A. Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and

- rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study. *Leuk Lymphoma*. 2018 Sep;59(9):2075-2084.
- DGL 91/2021** Zarządzenie nr. 91/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 maja 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DGL 24/2020** Zarządzenie nr. 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DGL 50/2020** Zarządzenie nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- DGL 59/2021** Zarządzenie Nr 59/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- DGL 27/05/2021** Komunikat DGL z dnia 27.05.2021 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2021 r.
- Ferguson 2008** Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Priaux J. PCN79 Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Value in Health*, Volume 11, Issue 6, A485.
- Ghia 2020** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2849-2861.
- Golicki 2020** Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, Młyńczak K, Dobrowolska I, Gawrońska A, Basak G, Snarski E, Hołownia-Voloskova M, Jakubczyk M, Niewada M. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health*. 2020 Jul;23(7):953-968.
- GUS 2019** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2018. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data ostatniego dostępu: 14.04.2021 r.
- Hancock 2002** Hancock S, Wake B, Hyde C. Fludarabine as first line therapy for chronic lymphocytic leukaemia. West Midlands Technology Assessment Collaboration report. Birmingham 2002. Dostęp online: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/2002/Fludarabine.pdf>, data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- Hatswell 2017** Hatswell AJ, Thompson GJ, Maroudas PA, Sofrygin O, Delea TE. Estimating outcomes and cost effectiveness using a single-arm clinical trial: ofatumumab for double-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017 May 26;15:8.
- Herring 2016** Herring W, Pearson I, Purser M, Nakhaipour HR, Haiderali A, Wolowacz S, Jayasundara K. Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2016 Jan;34(1):77-90.
- Hillmen 2021** Hillmen P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First Results of a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematological Oncology*. 2021;39(S2).

- Hindricks 2021** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
- Holtzer-Goor 2015** Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, Mattijssen EJ, Vreugdenhil G, Visser H, Peters WG, Erjavec Z, Wijermans PW, Daenen SM, van der Hem KG, van Oers MH, Uyl-de Groot CA. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*. 2015 Dec;24(12):2895-906.
- Kosmas 2015** Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PA, Becker U, Lloyd AJ. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1320-6.
- Montillo 2019** Montillo M, Illés Á, Robak T, Pristupa AS, Wach M, Egyed M, Delgado J, Jurczak W, Morschhauser F, Schuh A, Eradat H, Shreay S, Barrientos JC, Zelenetz AD. Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: results of a phase 3, randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Nov 15;17(1):173.
- Munir 2020** Munir T, Gaitonde P, Waweru C. Cost-Effectiveness of Acalabrutinib Monotherapy Compared with Chlorambucil Plus Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):13-14. doi:10.1182/blood-2020-137688
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/06/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r.
- MZ 27/02/2018** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych.
- Naik 2017** Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115.
- NICE 2020** Single Technology Appraisal: Acalabrutinib for untreated and treated chronic lymphocytic leukaemia [ID1613]. Committee Papers. Dostępny online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10532/documents>, data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE ID1613** National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutinib for untreated and treated chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10532>, data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA119** National Institute for Health and Care Excellence. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta119>, data ostatniego dostępu: 14.04.2021.



- NICE TA174** National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA193** National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA216** National Institute for Health and Care Excellence. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA343** National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA359** National Institute for Health and Care Excellence. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA429** National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA487** National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- NICE TA561** National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561> , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- Pashos 2013** Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, Weiss M, Lamanna N, Farber C, Lerner S, Sharman J, Grinblatt D, Flinn IW, Kozloff M, Swern AS, Street TK, Sullivan KA, Harding G, Khan ZM. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Support Care Cancer. 2013 Oct;21(10):2853-60.
- PTOK 2020** Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa w Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok, 242-265. Aktualizacja na dzień 26.05.2020. Dostępne online: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOk\\_tom2\\_2.5.Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf) , data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- Sharman 2020** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munnugala V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
- Sharman 2021** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Kamdar MK, Munir T, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre SE, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Wierda WG, Patel P, Wang MH, Byrd JC. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. JCO. 2021;39(15\_suppl):7509-7509.



- Tolley 2013** Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ.* 2013 Oct;14(5):749-59.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Vreman 2019** Vreman RA, Geenen JW, Hövels AM, Goettsch WG, Leufkens HGM, Al MJ. Phase I/II Clinical Trial-Based Early Economic Evaluation of Acalabrutinib for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019;17(6):883-893. doi:10.1007/s40258-019-00496-1
- Wehler 2018** Wehler E, Storm M, Kowal S, Campbell C, Boscoe A. Health state utility model estimating the impact of ivosidenib on quality of life in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Poster presented at EHA 23 on 16.07.2018. Dostęp online: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215730/michael.storm.a.health.state.utility.model.estimated.the.impact.of.ivosidenib.html>, data ostatecznego dostępu: 14.04.2021.
- Woyach 2018** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528.
- Bulian 2012** Bulian P, Rossi D, Forconi F, Del Poeta G, Bertoni F, Zucca E, Montillo M, Pozzato G, D'Arena G, Efremov DG, Marasca R, Lauria F, Gaidano G, Gattei V, Laurenti L. IGHV gene mutational status and 17p deletion are independent molecular predictors in a comprehensive clinical-biological prognostic model for overall survival prediction in chronic lymphocytic leukemia. *J Transl Med.* 2012 Jan 30;10:18.
- Gentile 2016** Gentile M, Zirlik K, Ciolli S, Mauro FR, Di Renzo N, Mastrullo L, Angrilli F, Molica S, Tripepi G, Giordano A, Di Raimondo F, Selleri C, Coscia M, Musso M, Orsucci L, Mannina D, Rago A, Giannotta A, Ferrara F, Herishanu Y, Shvidel L, Tadmor T, Scortechini I, Ilariucci F, Murru R, Guarini A, Musuraca G, Mineo G, Vincelli I, Arcari A, Tarantini G, Caparrotti G, Chiarenza A, Levato L, Villa MR, De Paolis MR, Zinzani PL, Polliack A, Morabito F. Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. *Eur J Cancer.* 2016 Jun;60:154-65.
- Mato 2018** Mato A, Nabhan C, Kay NE, Lamanna N, Kipps TJ, Grinblatt DL, Flowers CR, Farber CM, Davids MS, Kiselev P, Swern AS, Bhushan S, Sullivan K, Flick ED, Sharman JP. Prognostic Testing Patterns and Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Stratified by Fluorescence In Situ Hybridization/Cytogenetics: A Real-world Clinical Experience in the Connect CLL Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Feb;18(2):114-124.e2.
- Rotbain 2020** Rotbain EC, Frederiksen H, Hjalgrim H, Rostgaard K, Egholm GJ, Zahedi B, Poulsen CB, Enggard L, da Cunha-Bang C, Niemann CU. IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study. *Haematologica.* 2020 Jun;105(6):1621-1629.
- Sylvan 2019** Sylvan SE, Asklid A, Johansson H, Klintman J, Bjellvi J, Tolvgård S, Kimby E, Norin S, Andersson PO, Karlsson C, Karlsson K, Lauri B, Mattsson M, Sandstedt AB, Strandberg M, Österborg A, Hansson L. First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013. *Haematologica.* 2019 Apr;104(4):797-804.