

Ibrutynib (Imbruvica[®])
w leczeniu dorosłych chorych z
nieleczoną wcześniej przewlekłą
białaczką limfocytową

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Itzecka 24, 02-135 Warszawa
tel.: 48 (22) 237 60 00

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w porównaniu z chlorambucylem, bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model przygotowany przez firmę [REDAKTOWANO] i dostarczony przez producenta leku, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie ibrutinibu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, chlorambucylem i chlorambucylem w porównaniu z obinutuzumabem wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w słabym stanie zdrowia. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące struktury leczenia w II linii CLL oraz kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów rutynowej opieki kontrolnej, a także kosztów leczenia działań niepożądanych.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby - badanie RESONATE-2. W badaniu tym porównano zastosowanie ibrutinibu z chlorambucylem w populacji chorych w wieku ≥ 65 lat z wcześniej nieleczoną, wymagającą leczenia przewlekłą białaczką limfocytową (93%) lub chłoniakiem z małych limfocytów (7%). Dla komparatorów uwzględniono wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (badania RESONATE-2 i Alliance),

[REDAKTOWANO] oraz porównania pośredniego w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markova. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta (w ramach analizy wrażliwości). Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2 - 70% stanowili chorzy w wieku ≥ 70 lat, a mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie chorych otrzymujących ibrutinib oraz 72 lata w grupie chorych otrzymujących chlorambucyl.

W analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter choroby odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość cyklu wynosi 28 dni.

Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2021 r.; Komunikat - średni koszt) lub Obwieszczenia MZ. Koszty leków dostępnych w aptece przyjęto na podstawie Komunikatu o refundacji aptecznej za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane) i Obwieszczenia MZ.

[REDACTED]

[REDACTED] Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Wyniki analiz wykazały, że terapia ibrutinibem w porównaniu z komparatorami, tj. chlorambucylem (CHB), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujący się do stosowania schematu FCR [REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorym z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową do nowoczesnej terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności klinicznej rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020), *National Institute of Health and Care Excellence* z 2020 r. (NICE 2020), *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

Słowa kluczowe

ibrutinib, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	12
1 Cel analizy	13
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	15
3 Strategia analityczna	17
4 Perspektywa	18
5 Horyzont czasowy	20
6 Technika analityczna	21
7 Model	22
7.1 Opis modelu	22
7.1.1 Struktura modelu	23
7.1.2 Populacja.....	25
7.1.3 Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji.....	26
7.1.4 Dane kliniczne.....	27
7.1.5 Skuteczność kliniczna	28
7.1.6 Tablice trwania życia.....	38
7.1.7 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	38
7.1.8 Użyteczności stanów zdrowia	40
7.2 Parametry kosztowe	42
7.2.1 Dawkowanie	43
7.2.2 Koszty zakupu leków	44
7.2.3 Koszty podania leków	45
7.2.4 Koszty diagnostyki i monitorowania	46
7.2.5 Koszt ostatniej linii leczenia	47
7.2.6 Koszt opieki terminalnej.....	48
7.2.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	48
7.3 Dyskontowanie.....	54
7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	55
7.5 Walidacja modelu	57

7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	57
7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	59
7.6 Analiza wrażliwości	62
7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	62
7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	66
7.7 Analiza progowa	66
■ [Redacted]	67
■ [Redacted]	67
■ [Redacted]	67
■ [Redacted]	68
■ [Redacted]	69
■ [Redacted]	71
■ [Redacted]	71
■ [Redacted]	72
■ [Redacted]	72
■ [Redacted]	74
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	77
■ [Redacted]	77
■ [Redacted]	78
■ [Redacted]	79
■ [Redacted]	81
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	84
■ [Redacted]	85
■ [Redacted]	87
■ [Redacted]	89
■ [Redacted]	89
■ [Redacted]	90
■ [Redacted]	91
■ [Redacted]	92

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BR	bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem
CHB	chlorambucyl
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
IBR	ibrutinib
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>).
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OBI	obinutuzumab
■	■
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WENE	wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w porównaniu z chlorambucylem, bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorosli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL) w słabym stanie zdrowia (unfit), niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (ang. <i>immunoglobulin heavy chain variable</i> , IGHV)
interwencja (I)	ibrutinib (IBR)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab (BR), • chlorambucyl + obinutuzumab (CHB+OBI), • chlorambucyl (CHB)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; analiza podstawowa); • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości)
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego i danych literaturowych • koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutinib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r.ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r.ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20; przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia); toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20, w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutinib w programie lekowym B.92. „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w słabym stanie zdrowia (*unfit*), niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym ibrutinib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zestawienie wnioskowanej ceny leku Imbruvica® przedstawiono w [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model przygotowany przez firmę [REDAKTOWANE] i dostarczony przez producenta leku, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Model miał na celu porównanie ibrutinibu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, chlorambucylem i chlorambucylem w porównaniu z obinutuzumabem wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w słabym stanie zdrowia.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów rutynowej opieki kontrolnej, a także kosztów leczenia działań niepożądanych.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Chory nie ponosi kosztów leczenia (w tym kosztu leku i jego podania) zarówno ibrutinibem (wnioskowane finansowanie w ramach programu lekowego z kategorią odpłatności dla pacjenta: bezpłatne), jak i kompartorami (substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii lub w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego¹; kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne; Obwieszczenie MZ). Spośród terapii stosowanych w ramach II linii leczenia chory ponosi koszt leczenia jedynie w przypadku terapii metyloprednizolonem (finansowany w ramach katalogu A.; pozostałe terapie finansowane w ramach katalogów B. i C.). W związku z powyższym, perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2 - 70% stanowili chorzy w wieku ≥ 70 lat (mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutinib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl). Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang.

¹ Chlorambucyl finansowany jest również w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości dopłaty świadczeniobiorcy równej 0 PLN (brak dopłaty chorego).

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw.

W niniejszej analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy.

Ten horyzont czasowy uznano za wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne nieuleczalnej przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej leczenia do końca życia przy jednoczesnym ograniczeniach niepewności związanych z prognozowaniem wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy badania klinicznego. Biorąc pod uwagę medianę wieku w populacji docelowej (73 lata), 30-letni horyzont czasowy jest rozsądnym przybliżeniem horyzontu życia, ponieważ wiek 93 lat wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2019 r. dla mężczyzn wyniosło 74,1 roku, natomiast dla kobiet - 81,8 roku (GUS 2020).

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

7 Model

W modelu ekonomicznym zastosowano dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego na podstawie badania RESONATE-2 (Burger 2015). Obecna analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o analizę wyników z tego badania dla okresu obserwacji 48 miesięcy (mediana).

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania ibrutinibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem i chlorambucylem w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

7.1 Opis modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.1 Struktura modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

7.1.2 Populacja

Populację docelową w modelu stanowią chorzy starsi z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Analizowana populacja jest podobna do populacji chorych włączonych do badań RESONATE-2. Populacja ta może nie odzwierciedlać w pełni szerokiego zakresu wskazań dla ibrutinibu zgodnego z Charakterystyką Produktu Leczniczego, ale jest zgodna z najlepszymi dowodami naukowymi dla ibrutinibu.

Badanie RESONATE-2 to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane, randomizowane badania kliniczne fazy III prowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano zastosowanie ibrutinibu z chlorambucylem. Populację w badaniu RESONATE-2 stanowili chorzy w wieku co najmniej 65 lat z wcześniej nieleczoną, wymagającą leczenia przewlekłą białaczką limfocytową (93%) lub chłoniakiem z małych limfocytów (7%).

Charakterystyka wyjściowa chorych (mediana wieku 73 lata, odsetek mężczyzn 63%) w badaniu zostało oparte na charakterystyce wyjściowej w populacji badania RESONATE-2.

Tab. 5. Charakterystyka populacji w badaniu RESONATE-2

Charakterystyka pacjentów	RESONATE-2
Wiek, lata mediana (SD)	73 (5,81)
Wiek ≥70 lat	71%
Mężczyźni	63%

7.1.3 Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji

Wybór leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej zależy od wielu czynników. Leczenie pierwszej linii zależy od cech pacjenta, takich jak: wiek, poziom sprawności, obecność nieprawidłowości genetycznych i chorób współistniejących. Wybór kolejnych terapii zależy od tych samych czynników, a także od czasu trwania PFS u chorego podczas pierwszej linii leczenia. Sekwencja leczenia zależy od praktyki klinicznej i wytycznych dotyczących refundacji lub pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Model został zaprojektowany tak, aby umożliwić określenie sekwencji leczenia dla komparatora.

W II linii leczenia dla każdego z ramion przyjęto wybór lekarza (ang. physician's choice, PC). Wybór lekarza reprezentuje mieszany koszyk wielu terapii i jest uwzględniony jako kolejna opcja leczenia w celu odzwierciedlenia rzeczywistej praktyki klinicznej, w której pacjenci mogą być przypisani do różnych opcji leczenia po pierwszej linii.

Na podstawie doświadczeń rynkowych Wnioskodawcy przyjęto założenie, że w II linii leczenia w każdym z ramion 60% chorych będzie stosować wenetoklaks (WENE), a 40% inne opcje terapeutyczne. Biorąc pod uwagę niepewność założenia, w ramach analizy wrażliwości przyjęto, że w II linii leczenia w każdym z ramion 50%/40% chorych będzie stosować wenetoklaks, a 50%/60% inne opcje terapeutyczne (wariant 1/wariant 2). Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ wenetoklaks można stosować w monoterapii u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 leczonych wcześniej ibrutinibem oraz w skojarzeniu z rytuksymabem u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53.

W ramach innych opcji terapeutycznych zgodnie z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020) uwzględniono: ibrutinib, rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP, ang. *high-dose methylprednisolone*), bendamustynę i schemat BR, przy czym należy podać niestosowane wcześniej schematy. Ibrutinib, zgodnie z zapisami programu lekowego, może być stosowany u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 (ok 12% chorych z CLL; *Analiza problemu decyzyjnego*) oraz u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 z przeciwwskazaniami medycznymi do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (10% chorych bez delecji 17p/mutacji TP53; założenie). Odsetki chorych stosujących inne opcje terapeutyczne (poza ibrutinibem) oszacowano przy założeniu takie samego udziału w ramach II linii leczenia.

Tab. 6. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia.

I linia	I linia	Odsetek chorych		
		BC	SA1	SA2
IBR	wenetoklaks*	7,20%	6,0%	4,8%
	wenetoklaks + rytuksymab	52,80%	44,0%	35,2%
	rytuksymab	20,00%	25,0%	30,0%
	HDMP	20,00%	25,0%	30,0%
	SUMA	100%	100%	100%
BR	wenetoklaks + rytuksymab	60,0%	50,0%	40,0%
	ibrutinib**	8,3%	10,4%	12,5%

I linia	I linia	Odsetek chorych		
		BC	SA1	SA2
	rytuksymab	15,8%	19,8%	23,8%
	HDMP	15,8%	19,8%	23,8%
	SUMA	100%	100%	100%
CHB	wenetoklaks + rytuksymab	60,0%	50,0%	40,0%
	ibrutinib	8,3%	10,4%	12,5%
	rytuksymab	7,9%	9,9%	11,9%
	HDMP	7,9%	9,9%	11,9%
	bendamustyna	7,9%	9,9%	11,9%
	BR	7,9%	9,9%	11,9%
	SUMA	100%	100%	100%
CHB+OBI	wenetoklaks + rytuksymab	60,0%	50,0%	40,0%
	ibrutinib	8,3%	10,4%	12,5%
	rytuksymab	7,9%	9,9%	11,9%
	HDMP	7,9%	9,9%	11,9%
	bendamustyna	7,9%	9,9%	11,9%
	BR	7,9%	9,9%	11,9%
	SUMA	100%	100%	100%

BC-analiza podstawowa; SA-analiza wrażliwości; HDMP-wysokie dawki metyloprednizolonu; R-rytuksymab; *przyjęto, że chorzy z del(17p)/mutTP53 stanowią ok. 12% chorych z CLL (*Analiza problemu decyzyjnego*); **przyjęto, że ibrutinib może być stosowany u chorych z del(17p)/mutTP53 (ok. 12% chorych z CLL;) oraz u chorych bez del(17p)/mutTP53 z przeciwwskazaniami do stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (ok. 10%; założenie).

W ramieniu CHB i BR uwzględniono możliwość powtórzenia terapii w II linii w przypadku gdy długość odpowiedzi na leczenie wynosi 36 miesięcy na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2020 r. (PTOK 2020).

W ostatniej linii leczenie dla wszystkich ramion jako opcję leczenia przyjęto przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych.

7.1.4 Dane kliniczne

Poniżej przedstawiono podsumowanie metod i danych wejściowych zastosowanych do symulacji czasu spędzanego przez chorych w każdym stanie zdrowia opisanym w modelu, co ostatecznie wpływa na koszty oraz lata życia i lata życia skorygowanego o jakość.

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe dane kliniczne. Dane dotyczące skuteczności były przypisane osobno dla poszczególnych komparatorów.

Tab. 7. Kluczowe dane kliniczne.

Stan zdrowia	Dane wejściowe odpowiednie dla obu wariantów szacowania OS	Dane wejściowe dla podejścia bezpośredniego	Dane wejściowe dla podejścia pośredniego
PFS I linii	PFS dla terapii w I linii	OS dla terapii I linii	zgon podczas terapii I linii
Przeżycie progresji po	odsetek chorych otrzymujących leczenie II linii PFS dla terapii II linii		zgon podczas terapii II linii
Ostatnia linia/BSC	brak		zgon podczas terapii ostatniej linii/BSC

PFS I linii

W obu podejściach szacowania OS, PFS I linii szacuje się poprzez dostosowanie współczynników ryzyka (ang. *hazard ratios*, HR) specyficznych dla danej terapii do krzywej referencyjnej dla podstawowego ryzyka progresji, w oparciu o dane z krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w I linii. Oprócz podejścia opartego na współczynnikach HR dla konkretnego leczenia, model oferuje również opcje bezpośredniej prognozy PFS dla ibrutinibu.

Podejście bezpośrednie

W tym podejściu OS szacowany jest podobnie jak PFS w I linii. Krzywa odniesienia OS może być oparta na chlorambucylu lub ibrutinibie.

Podejście pośrednie

W tym podejściu OS szacuje się poprzez zsumowanie śmiertelności w czasie leczenia I linii, II linii oraz ostatniej linii lub BSC. Czas trwania PFS ma bezpośredni wpływ na OS, a więc również na koszty leków, lata życia i lata życia skorygowane o jakość.

7.1.5 Skuteczność kliniczna

Wyniki kliniczne, w tym PFS i OS, oceniono na podstawie danych z badania klinicznego RESONATE-2. Dane wykorzystane w analizie odpowiadały danym z badania dla mediany okresu obserwacji 48 mies.

Celem było dopasowanie rozkładów parametrycznych dla krzywych PFS i OS z badania RESONATE-2 (I linia) oraz krzywej PFS z badania RESONATE (II linia) w celu ekstrapolacji wyników zdrowotnych poza okres badania. Wyniki kliniczne dopasowano do sześciu rozkładów parametrycznych: Weibulla, Gompertza, wykładniczy, uogólniony gamma, log-logistyczny i log-normalny. Zbadano kryterium informacyjne Akaika (ang. *Akaike's Information Criterion*, AIC), Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*, BIC) oraz przeprowadzono wizualną ocenę dopasowania krzywej względem krzywej Kaplana-Meiera w odpowiednim horyzoncie.

7.1.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w I linii

Populacja analizowana pod kątem PFS w badaniu RESONATE-2 obejmowała populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*).

W celu oszacowania PFS w I linii ustalono referencyjne ryzyko progresji, a następnie na podstawie parametrów HR oszacowano ryzyko progresji dla pozostałych terapii.

Ibrutinib

Jako krzywą referencyjną uwzględniono PFS u chorych leczonych ibrutinibem w I linii na podstawie badania RESONATE-2 (okres obserwacji 48 mies.). Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu ibrutinibu (I linia) w badaniu RESONATE-2 z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

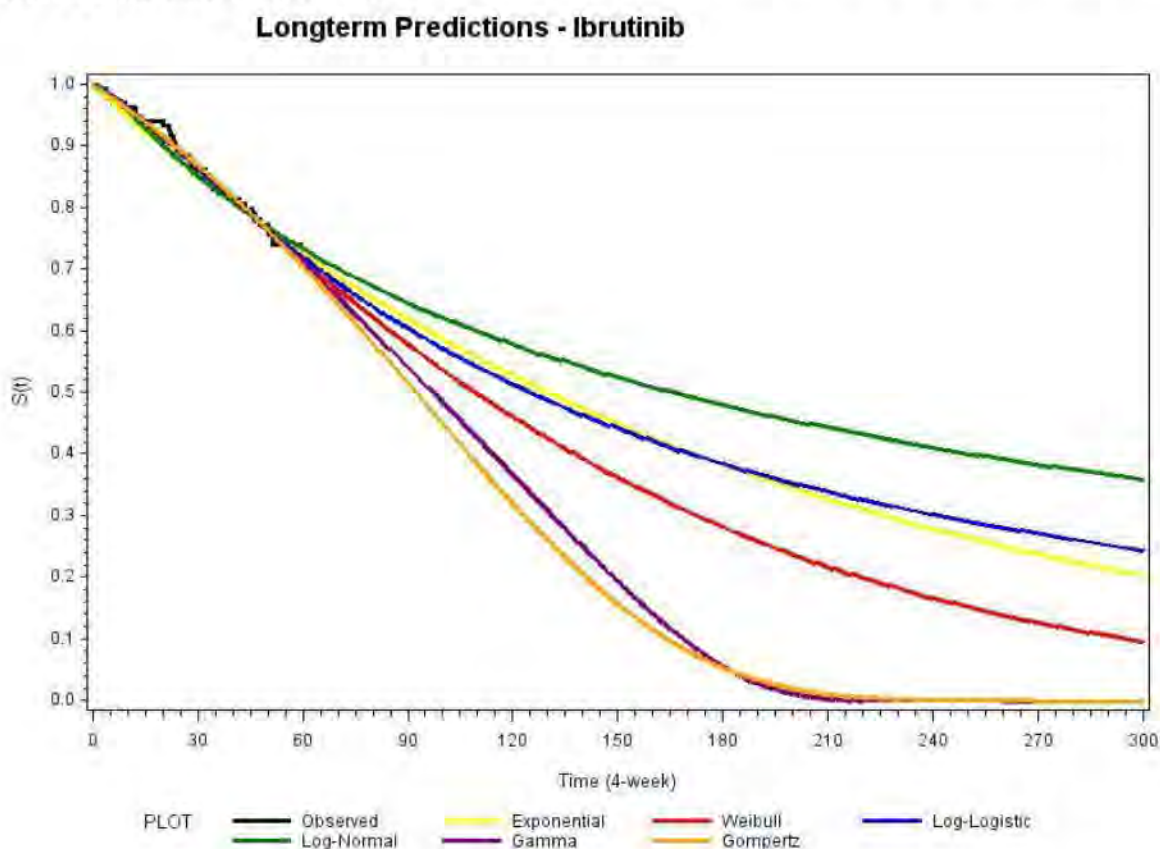
Tab. 8. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutinibu w I linii.

Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Weibulla	389,661	395,396
Wykładniczy	388,737	391,620
Log-normalny	392,042	397,777
Log-logistyczny	389,899	395,634
Uogólniony gamma	391,633	400,189
Gompertza	389,516	395,251

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Wszystkie analizowane schematy były dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera (patrz poniższy wykres). Najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC uzyskano dla rozkładu Weibulla i rozkładu wykładniczego. Pomimo klinicznej wiarygodności, projekcja dla rozkładu Weibulla była niższa niż dla rozkładu wykładniczego (wyższe wartości AIC i BIC).

Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutinibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.



W analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy, a rozkład Weibulla uwzględniono jako jeden z wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

Chlorambucyl

Wyniki PFS dla chlorambucylu w I linii, analogicznie jak dla ibrutinibu, oszacowano na podstawie badania klinicznego. Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu chlorambucylu (I linia) w badaniu RESONATE-2 z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

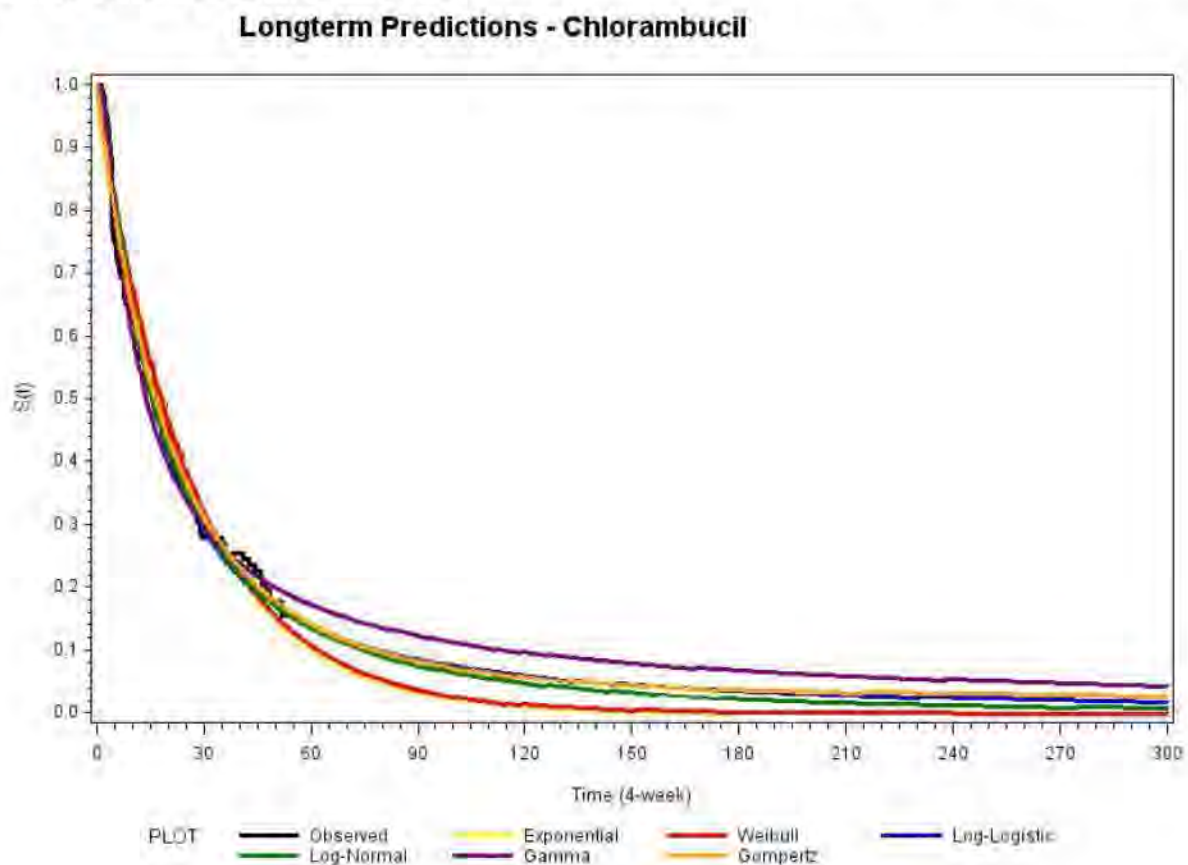
Tab. 9. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla chlorambucylu w I linii leczenia.

Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Weibull	867,579	873,268
Log-normalny	852,975	858,664
Wykładniczy	865,639	868,499
Log-logistyczny	858,961	864,650
Uogólniony gamma	850,491	858,976
Gompertza	864,963	870,652

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC. Na żółto zaznaczono rozkład z większą wiarygodność kliniczną w porównaniu do pozostałych (spójność z rozkładem dla ibrutynibu).

Wszystkie analizowane schematy były dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera (patrz poniższy wykres). Najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC uzyskano dla rozkładu log-normalnego i rozkładu uogólnionego gamma. Projekcja dla rozkładu uogólnionego gamma jest mniej prawdopodobna klinicznie i nie pokrywa się z projekcją dla ibrutynibu. W celu zachowania spójności pomiędzy ramionami nie uwzględniono ekstrapolacji PFS dla chlorambucylu za pomocą rozkładu uogólnionego gamma i pomimo stosunkowo wysokich wartości kryteriów AIC i BIC w modelu uwzględniono rozkład wykładniczy.

Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla chlorambucylu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.



W analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy ze względu na większą wiarygodność kliniczną (spójność z rozkładem dla ibrutynibu) w porównaniu z rozkładem uogólnionym gamma. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkład log-normalny ze względu na wysokie dopasowanie oraz kliniczną wiarygodność.

W celu oszacowania PFS dla schematu BR wykorzystano wyniki badania Alliance. Badanie Alliance to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane, randomizowane badania kliniczne fazy III prowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano zastosowanie ibrutynibu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem. Do badania Alliance włączono

pacjentów w wieku co najmniej 65 lat z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do leczenia.

[REDAKOWANO] Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Parametry HR dla PFS dla porównania IBR vs BR oraz IBR vs CHB+OBI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Parametry HR dla PFS uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Porównanie	PFS HR [95%CI]	Źródło
BR vs IBR	2,56 [1,72; 3,85]	Alliance (Woyach 2018)
[REDAKOWANO]	[REDAKOWANO]	[REDAKOWANO]
CHB+OBI vs IBR (SA)	1,43 [0,88; 2,50]	porównanie pośrednie (<i>Analiza kliniczna</i>)

BC - analiza podstawowa; SA - analiza wrażliwości.

7.1.5.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w II linii

Założono, że wszyscy chorzy żyjący po I linii leczenia otrzymują leczenie II linii. PFS w II linii wpływa tylko na koszt leczenia w przypadku przyjęcia podejścia opartego na bezpośredniej projekcji danych z badań klinicznych lub na koszt leczenia i przeżycie całkowite w przypadku przyjęcia podejścia opartego pośredniej projekcji OS w oparciu o sekwencję leczenia.

Jako krzywą referencyjną uwzględniono PFS u chorych leczonych ibrutynibem w II linii badania RESONATE (okres obserwacji 16 miesięcy). Do badania włączono pacjentów leczonych w III linii, ponieważ liczebność populacji II linii badania RESONATE była zbyt mała (n=35), aby zapewnić wiarygodną prognozę długoterminową. Jest to preferowana krzywa referencyjna ze względu na spójność z modelem ekonomicznym dla odpornej lub nawrotowej CLL.

Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu ibrutynibu w badaniu RESONATE z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

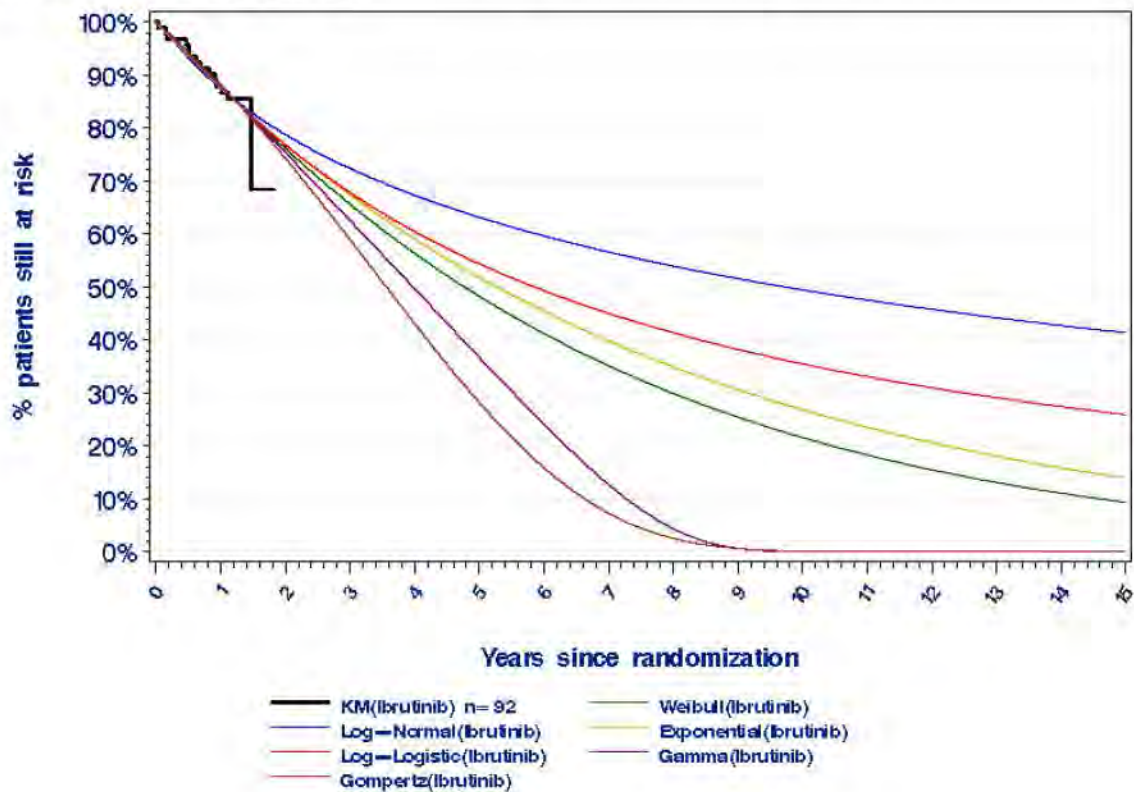
Tab. 11. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutynibu w II linii.

Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Weibull	109,209	114,253
Log-normalny	110,04	115,083
Wykładniczy	107,281	109,803
Log-logistyczny	109,300	114,343
Gamma	111,138	118,703
Gompertza	160,164	167,73

Na zielono zaznaczono najlepiej pasujący rozkład zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC uwzględniono dopasowanie wykładnicze.

Ryc. 4. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutinibu w II linii leczenia w badaniu RESONATE.



W celu oszacowania PFS dla komparatorów wykorzystano dane dotyczące parametrów HR (patrz poniższa tabela). W oszacowaniu parametrów HR dla wyboru lekarza uwzględniono odsetki chorych stosujących poszczególne terapie (patrz rozdz. 7.1.3).

Tab. 12. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL.

Terapia w I linii	Terapia w II linii, komparator	Komparator vs IBR, HR*, średnia	Źródło
II linia u chorych z wczesną progresją choroby			
IBR	wybór lekarza (PC)	6,40	oszacowania w modelu
CHB	wybór lekarza (PC)	4,25	oszacowania w modelu
BR	wybór lekarza (PC)	4,40	oszacowania w modelu
CHB+OBI	wybór lekarza (PC)	5,37	oszacowania w modelu
II linia u chorych z późną progresją choroby			
IBR	wybór lekarza (PC)	6,40	oszacowania w modelu
CHB	CHB	16,67	oszacowania w modelu
BR	BR	10,58	oszacowania w modelu

Terapia w I linii	Terapia w II linii, komparator	Komparator vs IBR, HR*, średnia	Źródło
CHB+OBI	wybór lekarza (PC)	5,37	oszacowania w modelu

Terapie stosowane w II linii w ramach wyboru lekarza (PC) wraz z odsetkami przedstawiono w rozdz. 7.1.3; *w tabeli przedstawiono parametry HR dla odsetków chorych stosujących poszczególne terapie w ramach wyboru lekarza dla analizy podstawowej.

7.1.5.3 Przeżycie całkowite (OS)

Kliniczne dane wejściowe w modelu w zakresie przeżycia całkowitego (OS) zależą od przyjętego wariantu szacowania OS.

Podejście oparte na pośredniej projekcji OS w oparciu o sekwencję leczenia (analiza podstawowa)

W podejściu opartym o pośrednią projekcję w oparciu o sekwencję leczenia, OS szacuje się przez zsumowanie śmiertelności w każdym stanie (I linia, II linia i ostatnia linia/BSC). W związku z tym, dane wejściowe dotyczące śmiertelności w tym podejściu obejmują zgon w I linii, zgon w II linii oraz zgon w ostatniej linii leczenia/BSC.

Zgon w I linii

Referencyjne ryzyko zgonu podczas terapii I linii oparte jest na ramieniu chlorambucylu w badaniu RESONATE-2. Wykorzystanie danych dla innych terapii jako ryzyka odniesienia nie było możliwe ze względu na niewielką liczbę zgonów w grupie chorych leczonych ibrutinibem w badaniu RESONATE-2 oraz brak informacji dla innych terapii. Ryzyko zgonu w grupie CHB na poziomie 4,4% oszacowano na podstawie całkowitej liczby dni obserwacji (61 348 dni) i liczby zgonów (9). Ryzyko zgonu w I linii dla pozostałych terapii oszacowano na podstawie parametrów HR (przyjęto takie same jak dla parametry HR dla OS).

Tab. 13. Parametry HR dla ryzyka zgonu w I linii.

Porównanie	HR [95%CI:]	Źródło
IBR vs CHB	0,37 [0,19; 0,72]	RESONATE-2
██████████	██████████	██████████
CHB+OBI vs CHB	0,68 [0,49; 0,94]	CLL11

Zgon w II linii

Podejście oszacowania zgonu w II linii jest analogicznego do podejście oszacowania zgonu w I linii. Jako odniesienie przyjęto roczne ryzyko zgonu (4,6%) w grupie chorych leczonych ibrutinibem w II i III linii w badaniu RESONATE, które oszacowano na podstawie całkowitej liczby dni obserwacji (38 978 dni) i liczby zgonów (5). Ryzyko zgonu w II linii dla pozostałych terapii oszacowane na podstawie parametrów HR (przyjęto takie same jak dla parametry HR dla OS; analogicznie jak w szacowanie ryzyka zgonu w I linii). W oszacowaniu parametrów HR dla wyboru lekarza uwzględniono odsetki chorych stosujących poszczególne terapie (patrz rozdz. 7.1.3).

Tab. 14. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL.

Terapia w I linii	Terapia w II linii, komparator	Komparator vs IBR, HR*, średnia	Źródło
II linia u chorych z wczesną progresją choroby			
IBR	wybór lekarza (PC)	2,44	oszacowania w modelu
CHB	wybór lekarza (PC)	1,99	oszacowania w modelu
BR	wybór lekarza (PC)	1,99	oszacowania w modelu
CHB+OBI	wybór lekarza (PC)	2,22	oszacowania w modelu
II linia u chorych z późną progresją choroby			
IBR	wybór lekarza (PC)	2,44	oszacowania w modelu
CHB	CHB	4,00	oszacowania w modelu
BR	BR	1,94	oszacowania w modelu
CHB+OBI	wybór lekarza (PC)	2,22	oszacowania w modelu

Terapie stosowane w II linii w ramach wyboru lekarza (PC) wraz z odsetkami przedstawiono w rozdz. 7.1.3.; *w tabeli przedstawiono parametry HR dla odsetków chorych stosujących poszczególne terapie w ramach wyboru lekarza dla analizy podstawowej.

Leczenie ostatniej linii

W ostatniej linii leczenia chorzy nadal będą otrzymywać leczenie. Nie ma jednak klinicznych danych dotyczących skuteczności leczenia w IV linii lub poza nią. Biorąc pod uwagę niepewność danych założono, że leczenie nie będzie miało żadnego wpływu na przeżycie - wpłynie jedynie na koszty i jakość życia. Stałe roczne ryzyko zgonu (23%), takie same dla wszystkich ramion, przyjęto na podstawie ryzyka zgonu po progresji w grupie ofatumumabu z badania RESONATE (subpopulacja chorych leczonych w II i III linii).

Podejście oparte na bezpośredniej projekcji danych z badań klinicznych (analiza wrażliwości)

W przypadku podejścia opartego na bezpośredniej projekcji danych OS z badań klinicznych ustalono referencyjne ryzyko zgonu, a następnie na podstawie parametrów HR oszacowano ryzyko zgonu dla pozostałych terapii.

Jako krzywą referencyjną uwzględniono OS u chorych leczonych ibrutinibem w I linii na podstawie badania RESONATE-2 (okres obserwacji 48 mies.). Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu ibrutinibu (I linia) w badaniu RESONATE-2 z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS dla ibrutinibu w I linii.

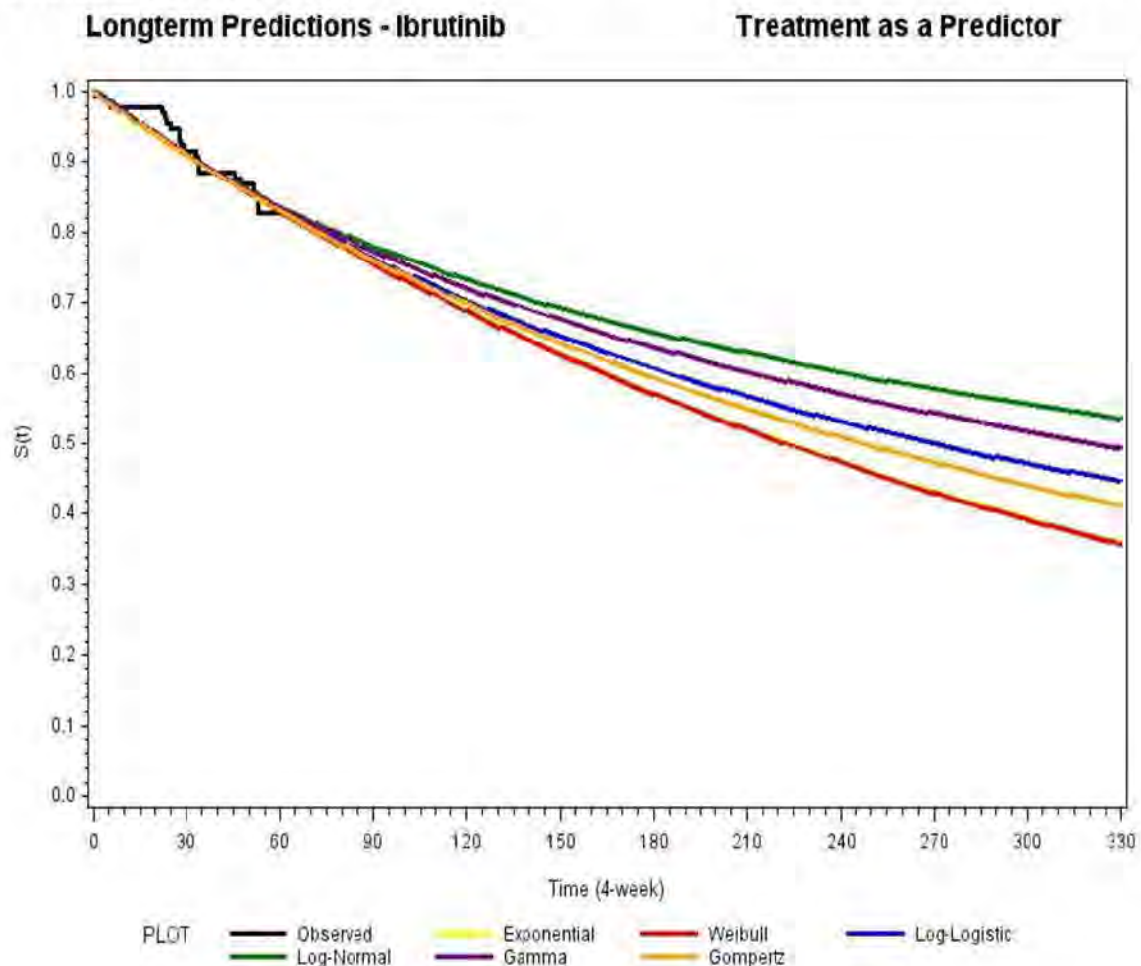
Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Weibull	650,184	660,877
Log-normalny	649,563	660,257
Wykładniczy	648,139	655,283
Log-logistyczny	649,672	660,365

Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Gamma	651,405	665,632
Gompertza	650,17	660,864

Na ciemnozielono zaznaczono odpowiednio najlepiej pasujący rozkład zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC, w modelu uwzględniono dopasowanie wykładnicze.

Ryc. 5. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego dla ibrutinibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.



Oszacowanie OS dla schematu BR na podstawie badania Alliance nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich wyników (parametru HR dla porównaniu IBR vs BR) w badaniu. [REDACTED]

W oszacowaniu OS dla schematu CHB+OBI wykorzystano wyniki porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Parametry HR dla OS dla porównania IBR vs BR oraz IBR vs CHB+OBI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Parametry HR dla OS uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Porównanie	OS, HR [95%CI]	Źródło
CHB+OBI vs IBR	1,52 [0,81; 2,78]	porównanie pośrednie (Analiza kliniczna)

7.1.5.4 Kluczowe założenia kliniczne

[REDACTED]

7.1.6 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2019) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Tablice trwania życia przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1).

7.1.7 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane wpływają zarówno na koszty, jak i jakość życia chorych poddawanych leczeniu. Lista zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 została sporządzona na podstawie opublikowanych badań klinicznych dla każdej z porównywanych terapii. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone w badaniach klinicznych jako występujące u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z analizowanych ramion (patrz poniższa tabela). Uznano, że jest to odpowiednie podejście pozwalające na uwzględnieniu zdarzeń niepożądanych, które mogłyby mieć wpływ na chorego w warunkach rzeczywistych, w których zdarzenia niepożądane są monitorowane w mniej rygorystyczny sposób niż w przypadku badań klinicznych. Dodatkowo uwzględniono nadciśnienie i migotanie przedsionków (nawet jeśli nie spełniały powyższych kryteriów). Zostały one uwzględnione zgodnie z zaleceniami ekspertów z dziedziny ekonomii zdrowia, którzy zwrócili uwagę, że stosowanie ibrutynibu związane jest z występowaniem tego typu zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane, które nie zostały zgłoszone, do celów obliczeniowych przyjęto jako 0%, co jest podejściem konserwatywnym.

Tab. 17. Odsetki chorych, u których występowały zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia pierwszej linii.

Zdarzenie niepożądane	■	■	BR	CHB+OBI
Reakcje związane z podaniem leku	■	■	NR	7,8%
Neutropenia/ granulocytopenia	■	■	32,0%	46,1%
Anemia	■	■	NR	7,8%
Trombocytopenia	■	■	NR	10,6%
Leukopenia	■	■	19,0%	2,6%
Infekcja*	■	■	NR	9,6%
Limfopenia	■	■	9,0%	NR
Zmęczenie	■	■	NR	1,7%
Nadciśnienie tętnicze	■	■	NR	3,5%
Migotanie przedsionków**	■	■	NR	0,0%
Źródło	■	■	LeBlond 2012	Moreno 2019

Zdarzenie niepożądane			BR	CHB+OBI

NR-nie zgłaszano (model zakłada, że niezgłaszane zdarzenia niepożądane występują u 0% chorych);
 *obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc; **migotanie przedsionków nie osiąga progu 5%;
 jest to zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu dla ibrutinibu, które zostało uwzględniono zgodnie z zalecaniem ekspertów.

7.1.8 Użyteczności stanów zdrowia

W modelu zastosowano wartości użyteczności dla każdego stanu zdrowia i zdarzenia w celu oszacowania jakości życia związanej z leczeniem i wynikami leczenia. Wartości użyteczności przyjęto na podstawie analizy danych EQ-5D z badanie RESONATE-2. Dane z badań klinicznych są preferowanym źródłem danych wejściowych ponieważ bazują na danych dotyczących skuteczności w konkretnej docelowej populacji chorych. W przypadku braku danych z badania RESONATE-2 wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych (przeglądy systematyczne, raporty HTA).

Model jest elastyczny i umożliwia dostosowanie wartości użyteczności w celu uwzględnienia spadku jakości życia w wyniku starzenia. Szacowane użyteczności dla każdego cyklu są korygowane na podstawie różnicy między średnim wiekiem pacjentów w bieżącym cyklu a średnim wiekiem na początku badania. Korekta została oparta na metodzie opublikowanej w Ara&Brazier 2011 na zlecenie NICE.

W poniższych rozdziałach przedstawiono podstawowe wartości użyteczności dla konkretnych stanów zdrowia oraz zmiany wartości użyteczności w zależności od leczenia i występowania zdarzeń niepożądanych.

7.1.8.1 Użyteczności podstawowe

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

Podstawową wartość użyteczności przyjęto na podstawie badanie RESONATE-2 dla chorych rozpoczynających leczenie w pierwszej linii.

Tab. 18. Przyjęte w analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia.

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Podstawowa wartość użyteczności	0,780	RESONATE-2
Wartości użyteczności po progresji choroby		
██████████	████	██████████
██████████	████	██████████
██████████	████	██████████

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

7.1.8.2 Zmiana użyteczności związana z leczeniem

W modelu uwzględniono zmiany użyteczności w zależności od ramienia leczenia i sposobu podawania. W przypadku stosowania leczenia w postaci infuzji przyjęto niewielki spadek użyteczności, a dla schematu CHB+OBI uwzględniono jednorazowo dodatkowo spadek użyteczności spowodowany intensywnymi wizytami szpitalnymi wynikającymi z leczenia obinutuzumabem (założenia modelu globalnego na podstawie raportu NICE).

W przypadku stosowania terapii doustnej nie uwzględniono żadnej zmiany wartości użyteczności w stosunku do wartości podstawowej. Jest to powszechnie stosowane

podejście, które zostało wykorzystane m. in. we wniosku refundacyjnym dla chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem ocenianym przez NICE.

Uwzględniono również wzrost użyteczności dla ibrutinibu (niezależnie od zdarzeń niepożądanych) na podstawie badania RESONATE-2. Specyficzny wzrost użyteczności w badaniu uzyskano podczas kontrolowanego wpływu zdarzeń niepożądanych, dlatego odzwierciedla korzyści niezależnie od rozważań dotyczących toksyczności.

Tab. 19. Przyjęte w analizie podstawowej zmiany wartości użyteczności związane ze stosowanym leczeniem

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Zmiana użyteczności związana z leczeniem ibrutinibem	0,036	RESONATE-2
Zmiana użyteczności związana ze stosowaniem terapii doustnej (innej niż ibrutinib)	brak zmiany wartości użyteczności w stosunku do wartości podstawowej	-
Zmiana użyteczności związana ze stosowaniem leczenia dożylnego	-0,030	założenie*
Jednorazowy spadek użyteczności spowodowanymi intensywnymi wizytami szpitalnymi z powodu leczenia obinutuzumabem	-0,012	założenie*

*założenie przyjęte w modelu globalnym na podstawie raportu NICE dla obinutuzumabu.

7.1.8.3 Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi

Utratę użyteczności związaną ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględniano dla pierwszej linii leczenia dla stanu zdrowia wolnego od progresji choroby. Zmiany wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych. Spadek użyteczności uwzględniono jako jednorazową zmianę podstawowej wartości użyteczności na początku leczenia. Założono, że zdarzenia niepożądane utrzymują się przez 2 tygodnie.

Tab. 20. Przyjęte w analizie podstawowej zmiany wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Zmiana wartości użyteczności	Źródło	Czas trwania	Całkowity dekrement
Reakcja związana z podaniem	-0,195	bd	14 dni (założenie)	-0,007
Neutropenia/ granulocytopenia	-0,163	Tolley 2013		-0,006
Anemia	-0,090	Beusterien 2010		-0,003
Trombocytopenia	-0,108	Tolley 2013		-0,004
Leukopenia	-0,195	bd		-0,007
Infekcja*	-0,195	Tolley 2013 (ciężka infekcja)		-0,007
Limfopenia	-0,195	bd		-0,007
Zmęczenie	-0,115	Beusterien 2010, Lloyd 2006		-0,004

Zdarzenie niepożądane	Zmiana wartości użyteczności	Źródło	Czas trwania	Całkowity dekrement
Nadciśnienie tętnicze	-0,195	bd		-0,007
Migotanie przedsionków	-0,195	bd		-0,007

bd-brak danych; w przypadku braku dostępnych danych literaturowych przyjęto wartość taką samą jak dla zdarzenia niepożądanego związanego z największym spadkiem użyteczności.

Dekrement wartości użyteczności dla analizowanych ramion oszacowano w oparciu o dekrementy dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych (powyższa tabela) oraz odsetki chorych, u których występowały zdarzenia niepożądane (patrz rozdz. 7.1.7).

Tab. 21. Dekrementy użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych w zależności od terapii.

Terapia	Dekrement użyteczności
Ibrutynib	-0,0027
Chlorambucyl	-0,0023
BR	-0,0041
Chlorambucyl+obinutuzumab	-0,0054

7.2 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2 - 70% stanowili chorzy w wieku ≥ 70 lat (mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutynib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl). Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:

- leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia

wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2021 r.; Komunikat - średni koszt) lub Obwieszczenia MZ. Koszty leków dostępnych w aptece przyjęto na podstawie Komunikatu o refundacji aptecznej za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane) i Obwieszczenia MZ.

- koszty procedur medycznych:
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL z dnia 28 grudnia 2020 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 4/20201/DSOZ z dnia 05 stycznia 2021 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ z dnia 28 lutego 2020 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

7.2.1 Dawkowanie

Ibrutinib

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu RESONATE-2, tj. 420 mg ibrutinibu dziennie w 28-dniowych cyklach. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Imbruvica) przyjęto, że leczenie ibrutinibem będzie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.

Chlorambucyl

Analogicznie jak dla ibrutinibu, dawkowanie chlorambucylu przyjęto na podstawie badania RESONATE-2. Chlorambucyl podawano przez 12 28-dniowych cykli w dawce w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego cyklu.

Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR)

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu Alliance: bendamustyna w dawce 90 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w dzień poprzedzający 1. dzień 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

Chlorambucyl w połączeniu z rytuksymabem (CHB+OBI)

Dawkowanie chlorambucylu w połączeniu z rytuksymabem (CHB+OBI) przyjęto na podstawie badania CLL11: chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i obinutuzumab w dawce 1000 mg w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu cyklu (cykle 2-6).

Schematy stosowane w kolejnych liniach

W ramach II linii leczenia uwzględniono: wenetoklaks w monoterapii, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutinib, bendamustynę, schemat BR, rytuksymab i wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP). (patrz rozdz. 7.1.3).

Dawkowanie dla ibrutinibu, bendmaustyny i schematu BR podawanych w II linii przyjęto analogicznie jak w I linii (patrz wyżej).

Dawkowanie wenetoklaksu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu) przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Venclyxto ChPL):

- w monoterapii: dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni, dawkę należy zwiększać stopniowo przez okres 5 tygodni (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg); po 5 tygodniach stopniowego zwiększania dawki 400 mg raz na dobę do progresji choroby;
- w skojarzeniu: dawkowanie wenetoklaksu analogicznie jak w monoterapii; rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6); podawanie rytuksymabu należy rozpocząć po zakończeniu stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu; wenetoklaks jest przyjmowany przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia 1. cyklu stosowania rytuksymabu.

Dawkowanie dla rytuksymabu przyjęto na podstawie badania Furman 2014: 375 mg/m² powierzchni ciała w momencie rozpoczęcia leczenia i 500 mg/m² powierzchni ciała co 2 tygodnie (4 podania), a następnie co 4 tygodnie (3 podania); łącznie 8 podań rytuksymabu.

Dawkowanie dla metyloprednizolonu (HDMP) przyjęto na podstawie publikacji Pileckyte 2011: 1g/m² powierzchni ciała dziennie od 1. do 5. dnia każdego 3-tygodniowego cyklu.

Intensywność dawki

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dla pozostałym schematów założono względną intensywność dawki taką samą jak dla chlorambucylu.

W analizie wrażliwości uwzględniono intensywność dawki zarówno dla interwencji, jak i komparatorów na poziomie 100%.

Powierzchnia/masa ciała

Dla substancji czynnych podawanych dożylnie (tj. bendamustyna i rytuksymab) do obliczeń przyjęto powierzchnię ciała na poziomie [REDAKTOWANE] oraz masę ciała na poziomie 77,9 kg (na podstawie Analizy Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r.; AWA Venclyxto 2020).

W analizie wrażliwości przyjęto wartość powierzchni ciała i masy ciała odchyłono o ±20%.

7.2.2 Koszty zakupu leków

Koszt zakupu ibrutinibu oszacowano na [REDAKTOWANE], chlorambucylu - 4,49 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, bendamustyny - 2,29 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, rytuksymabu - 4,17 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, obinutuzumabu - 12,08 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, wenetoklaksu - 2,21 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, a metyloprednizolonu - 0,19 PLN/mg w perspektywie NFZ i 0,37 PLN/mg w perspektywie wspólnej.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt na cykl. Dawkowanie przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych dla interwencji i komparatorów (patrz rozdz. 7.2.1).

Tab. 22. Koszty leków.

Substancja czynna/schemat	Cykl (28-dniowy)	Liczba podań w cyklu	Koszt/cykl leczenia	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
IBR	od 1. cyklu do progresji choroby	28	██████████	██████████
CHB	12 cykli	2	334,38	334,38
BR	cykl 1	B: 2; R: 1	3 513,56	3 513,56
	cykle 2-6		4 440,42	4 440,42
CHB+OBI	cykl 1	CHB: 2; OBI: 3	34 328,20	34 328,20
	cykle 2-6	CHB: 2; OBI: 1	11 666,12	11 666,12
WENE	cykl 1	28	5 472,05	5 472,05
	od 2. cyklu do progresji choroby		23 662,91	23 662,91
WENE+R	cykl 1	WENE: 28	5 723,90	5 723,90
	cykl 2	WENE: 28; R=1	27 660,58	27 660,58
	cykl 3-7	WENE: 28; R=1	28 630,10	28 630,10
	cykl 8-28	WENE: 28	24 752,00	24 752,00
B	6 cykli	2	851,88	851,88
R	cykl 1	3	10 664,78	10 664,78
	cykl 2	2	7 756,20	7 756,20
	cykle 3-5	1	3 878,10	3 878,10
HDMP	cykl 1	10	3 534,00	6 882,00
	cykl 2-3	5	1 767,00	3 441,00
	cykl 4	10	3 534,00	6 882,00

WENE-wenetoklaks; R-rytuksymab; B-bendamustyna.

7.2.3 Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano przy następujących założeniach:

- leki podawane doustnie (w tym ibrutinib) nie generują dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (AWA Venclyxto 2020).

Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r.

Tab. 23. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	389,92

Biorąc pod uwagę drogę podania analizowanej interwencji i komparatorów, w poniższej tabeli przedstawiono koszty podania dla schematu BR i schematy CHB+OBI.

Tab. 24. Koszty podania leków.

Schemat	Liczba podań w cyklu	Koszt podania z obu perspektyw, PLN/cykl
BR (cykl 1)	3	1 170
BR (cykle 2-6)	2	780
CHB+OBI (cykl 1)	3	1 170
CHB+OBI (cykle 2-6)	1	390

Dla schematu BR w przypadku podania dwóch substancji czynnych podawanych dożylnie jednego dnia uwzględniono jeden koszt podania.

7.2.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania dla poszczególnych terapii oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt diagnostyki i monitorowania dla ibrutinibu i schematu CHB+OBI (w ramach programów lekowych) w I linii przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem;
- koszt diagnostyki i monitorowania dla wenetoklaksu (w monoterapii i w skojarzeniu; w ramach programu lekowego) w II linii przyjęto jako średni koszt diagnostyki w finansowanym ze środków publicznych programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w 1 roku terapii oraz w 2 i kolejnych latach terapii;
- koszt diagnostyki i monitorowania dla ibrutinibu (w ramach programu lekowego) w II linii przyjęto jako koszt diagnostyki w finansowanym ze środków publicznych programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową;
- w przypadku schematów i substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii zarówno w I, jak i w II linii (BR, CHB, B, R, HDMP) koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj.

Powyższe założenia przyjęto na podstawie Analizy Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020).

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL z dnia 11 lutego 2021 r. oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 31 grudnia 2019 r.

Tab. 25. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/cykl
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207	2 207,00	169,19
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem - 1 rok terapii	3 242	3 242,00	248,53
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem - 2 i kolejny rok terapii	1 090	1 090,00	83,56
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598	2 598,00	199,16
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	270,4	1 622,40**	124,37

*nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; zgodnie z AWA Venclxyto 2020 przyjęto rozliczenie co 2 miesiące (6 razy w roku).

Nie uwzględniono dodatkowo żadnych kosztów związanych z progresją choroby lub zmianą leczenia. Przyjęto, że badania przed rozpoczęciem danej terapii wykonywane są w ramach programu lekowego lub w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii (w zależności od terapii).

7.2.5 Koszt ostatniej linii leczenia

W ostatniej linii leczenia przyjęto koszt allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego jako średni koszt hospitalizacji rozliczany w ramach dwóch grup JGP: S22 i S23: przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w układzie zgodności tkankowej (HLA), przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (średnia ważona liczbą hospitalizacji w tych grupach; patrz poniższa tabela).

Tab. 26. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba hospitalizacji
5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	131 068	154
5.51.01.001602	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	262 079	380

HLA - układ zgodności tkankowej

Koszt allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego w ramach ostatniej linii leczenia oszacowano na poziomie 224 296,80 PLN.

7.2.6 Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w czterech analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2019-2020 (patrz poniższa tabela).

Tab. 27. Koszt opieki terminalnej.

Kategoria	Koszt, PLN/cykl		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki terminalnej	6 077,43	6 077,43	AWA Venclxyto 2020
	6 035,97	6 035,97	CEA Venclxyto 2019
	6 035,97	6 035,97	CEA Venclxyto 2019b
	4 176,84	4 176,84	AWA Imbruvica 2019
	5 581,55	5 581,55	średnia

7.2.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone w badaniach klinicznych jako występujące u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z analizowanych ramion (interwencja i komparator). Dodatkowo uwzględniono nadciśnienie i migotanie przedsionków (nawet jeśli nie spełniały powyższych kryteriów). Przyjęte w analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 7.1.7.

Reakcja związana z podaniem

Dla reakcji związanej z podaniem leku przyjęto, że ewentualne leczenie zdarzenia odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku i nie są naliczane dodatkowe koszty. Biorąc pod uwagę większą częstość występowania reakcji związanej z podaniem leku w grupie komparatora (CHB+OBI; patrz rozdz. 7.1.7.) niż w grupie ibrutinibu, jest to założenie konserwatywne analizy.

Neutopenia/granulocytopenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi, tj. neutropenia/granulocytopenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia i limfopenia przyjęto, że leczenie będzie wymagać dodatkowej hospitalizacji. Koszt tych zdarzeń niepożądanych przyjęto jako średni koszt hospitalizacji rozliczanych w ramach trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji w tych grupach) zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclxyto z 2020 r. (AWA Venclxyto 2020).

Tab. 28. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	11 904	11 904
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	22 640	22 640
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 032	16 032

Infekcja

Zgodnie z danymi przedstawionymi w modelu, infekcja obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc. Przyjęto, że leczenie obu tych zdarzeń wymaga dodatkowej hospitalizacji. W przypadku gorączki neutropenicznej przyjęto rozliczenie w ramach grupy JGP S55E: gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż., natomiast w przypadku zapalenia płuc - w ramach grupy JGP D48: zapalenie płuc bez pw, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020). Koszt leczenia infekcji oszacowano jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji dla gorączki neutropenicznej i zapalenia płuc oraz liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP.

Tab. 29. Koszty leczenia infekcji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016065	Zapalenie płuc bez pw	2 206	2 206
5.51.01.0004048	Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.	1 602	1 602

Zmęczenie

W przypadku zmęczenie przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ.

Tab. 30. Koszt leczenia zmęczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	40

Nadciśnienie tętnicze

Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego oszacowano analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (CEA Imbruvica 2019). Przyjęte podejście oszacowania kosztów nadciśnienia tętniczego nie zostało negatywnie zaopiniowane w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (AWA Imbruvica 2019).

W kosztach leczenia nadciśnienia tętniczego uwzględniono koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty leków.

Przyjęto, że wizyta ambulatoryjna związana z leczeniem nadciśnienia tętniczego może być zrealizowana w ramach jednego z czterech świadczeń, które umożliwiają rozliczenie

standardowych badań z zakresu diagnostyki nadciśnienia (patrz poniższa tabela). Koszty świadczeń przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ.

Na podstawie danych z publikacji Wassel 2010 przyjęto, że leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga 4 wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku.

Tab. 31. Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem nadciśnienia tętniczego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN	Przykładowe badania/procedury możliwe do rozliczenia w ramach świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	40	Wyłącznie wywiad, morfologia + stężenie BNP+ badanie fizykalne
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	71	71	RTG klatki, pełne badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, białko w moczu, lipidogram, klirens kreatyniny, kwas moczowy, aldosteron, hormon tyreotropowy, anhydraza węglanowa, hemoglobina glikowana)
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	100	100	Echokardiografia
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	129	129	Elektrokardiografia z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem) + RTG klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) - Holter RR

W oszacowaniu kosztów leków hipotensyjnych uwzględniono sześć grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego wraz z częstościami ich stosowania wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym na podstawie badania DETENT (patrz poniższa tabela). Jednostkowe koszty leków przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ. Koszt dzienny oszacowano na podstawie wartości zdefiniowanej dawki dobowej (DDD, ang. *Defined Daily Dose*) dostępnych na stronie WHO (WHO ATC/DDD). Dla produktów leczniczych złożonych przyjęto, zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów analizy ekonomicznej dla produktu Imbruvica z 2019 r., że DDD wynosi 1 tabletkę. Udziały poszczególnych preparatów stosowanych w ramach analizowanych grup leków określono w oparciu o liczbę sprzedanych DDD na podstawie danych sprzedażowych za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane).

Tab. 32. Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Grupa leków	Częstość stosowania	Koszt, PLN	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
ACEI	82,2%	0,08	0,30

Grupa leków	Częstość stosowania	Koszt, PLN	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Beta-blokery	81,2%	0,26	0,55
Antagoniści wapnia	31,4%	0,18	0,33
Sartany	24,5%	0,37	0,62
Diuretyki	53,6%	0,21	0,40
Alfa-adrenolityki	9,7%	0,52	0,89
Koszt całkowity		0,59	1,24
Koszt roczny		214,12	454,27

Migotanie przedsionków

Przyjęto, że leczenie migotania przedsionków będzie odbywać się w ramach dodatkowej hospitalizacji, której koszt będzie rozliczony w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.

Tab. 33. Koszt leczenie migotania przedsionków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	2 065	2 065

W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wraz z podaniem źródeł.

Tab. 34. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia	Źródło
Reakcja związana z podaniem leku	założenie, że leczenie reakcji związanych z podaniem ma miejsce w ramach hospitalizacji związane z podaniem leku; założenie konserwatywne biorąc pod uwagę większą częstość zdarzeń w ramieniu komparatora	0,00	AWA Venclyxto 2020
Neutropenia/ granulocytopenia	średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S05, S06 i S07: zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach	1 306,21*	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP
Anemia		1 306,21*	
Trombocytopenia		1 306,21*	
Leukopenia		1 306,21*	
Limfopenia		1 306,21*	
Infekcja (obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc)	średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S55E gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż , D48: zapalenie płuc bez pw i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach	1 621,06	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP
Zmęczenie	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ
Nadciśnienie tętnicze	koszt wizyt - średnia kosztów świadczeń W11, W12, W13 i W17 Świadczenie specjalistyczne 1-go/2-go/3-go/7-go typu koszt leków: stosowane grupy leków wraz z częstościami ich stosowania w oparciu o badanie DETENT; koszty poszczególnych leków w danej grupie na podstawie danych sprzedażowych za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane)	koszt wizyt: 340,00 koszt leków: 214,12 (NFZ), 454,27 (NFZ + pacjent) łącznie: 554,12 (NFZ), 794,27 (NFZ + pacjent)	CEA Imbruvica 2019, Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ, badanie DETENT, Obwieszczenie MZ, Komunikat o refundacji leków, dane za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane)
Migotanie przedsionków	hospitalizacja w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.	2 065,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ

.

7.3 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 35. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	ITT w badaniu RESONATE-2	równy rozkład czynników prognostycznych	7.1.2
Horyzont czasowy	Dożywotni	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	5
Struktura modelu - modelowanie OS	podejście złożone w oparciu o sekwencję leczenia	zgodnie z założeniem modelu globalnego; struktura uwzględnia również kolejne linie leczenia	7.1.1
Struktura leczenia w II linii (stosunek WENE vs CIT)	40% vs 60%	założenie na podstawie doświadczeń rynkowych Wnioskodawcy	7.1.3
Model przeżycia wolnego od progresji dla ibrutinibu	rozkład wykładniczy	najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego	7.1.5
Model przeżycia wolnego od progresji dla chlorambucylu	rozkład wykładniczy	wiarygodność kliniczną (spójność z rozkładem dla ibrutinibu)	7.1.5
Masa ciała pacjentów	77,9 kg	AWA Venclxyto 2020	7.2.1
Podstawowa użyteczność stanu zdrowia	0,804	RESONATE-2	7.1.8
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w którejkolwiek grupie + migotanie przedsionków*	Badanie kliniczne RESONATE-2 i dane literaturowe	7.1.7
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 21	Literatura, założenia	7.1.8
Względne intensywności dawek leków	IBR: 94,5%, CHB:95,6%, CHB+OBI: 95,8% (CHB) i 93,8% (OBI), BR:95,6%	IBR, CHB: RESONATE-2, CHB+OBI: ILLUMINATE, pozostałe: założenie analogicznie jak dla CHB	7.2.1
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.3

WENE-wenetoklaks; * migotanie przedsionków nie osiąga progu 5%; jest to zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu dla ibrutinibu, które zostało uwzględniono zgodnie z zalecaniem ekspertów (założenie modelu globalnego).

Tab. 36. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
██████████	████	████
██████████	████	████
Chlorambucyl	4,49	4,49
Bendamustyna	2,29	2,29
Rytuksymab	4,18	4,18
Obinutuzumab	12,08	12,08
Wenetoklaks	2,21	2,21
Metyloprednizolon	0,19	0,37
Koszt podania schematów leczenia, PLN/kl		
BR (cykl 1)	1 169,76	1 169,76
BR (cykl 2-6)	779,84	779,84
CHB+OBI (cykl 1)	1 169,76	1 169,76
CHB+OBI (cykl 2-6)	389,92	389,92
Koszt rutynowej opieki kontrolnej, PLN/cykl		
I linia, IBR	169,19	169,19
I linia, CHB+OBI	169,19	169,19
II linia, WENE	166,05	166,05
II linia, IBR	199,16	199,16
I-II linia, chemioterapia (BR, B, R, CHB, HDMP)	124,37	124,37
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
Reakcje związane z podaniem	0,00	0,00
Neutropenia/granulocytopenia	1 306,21	1 306,21
Anemia	1 306,21	1 306,21
Trombocytopenia	1 306,21	1 306,21
Leukopenia	1 306,21	1 306,21
Limfopenia	1 306,21	1 306,21
Infekcje	1 621,06	1 621,06
Zmęczenie	40,00	40,00
Nadciśnienie tętnicze	561,63	802,52
Migotanie przedsionków	2 065,00	2 065,00

7.5 Walidacja modelu

Przeprowadzona została walidacja zewnętrzna i wewnętrzna modelu.

Walidacja zewnętrzna

Struktura modelu i przebieg choroby, na których został oparty model ekonomiczny zostały zatwierdzone przez panel sześciu ekspertów klinicznych oraz radę doradczą ekspertów w dziedzinie ekonomii zdrowia z doświadczeniem w modelowaniu onkologicznym.

Wyniki modelu porównano z danymi z badań obserwacyjnych o długim okresie obserwacji oraz w przypadku kiedy było to możliwe z populacjami europejskimi. Porównanie wykazało:

Walidacja wewnętrzna

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, struktura i programowanie ukończonego modelu Microsoft Excel zostały sprawdzone przez eksperta ds. modelowania, który nie był zaangażowany w tworzenie modelu. Przeprowadzono szereg analiz dla wartości skrajnych, w celu upewnienia się, że wyniki modelu odzwierciedlają wprowadzone dane wejściowe. Przykładowo, wprowadzono wartości skrajne i równe w różnych ramionach leczenia, a uzyskane wyniki porównywano z wynikami oczekiwanymi w prawidłowo funkcjonującym modelu. W przypadku występowania różnic w wynikach rzeczywistych i oczekiwanych, przeprowadzano proces badania i usuwania rozbieżności (z ang. *debugging*).

7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, chlorambucylem lub chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, chlorambucylem lub chlorambucylem lub chlorambucylem w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- abstrakty konferencyjne,

- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 18.02.2021 r. zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Barnes 2018, Sinha 2018 i Harkins 2019, patrz. rozdz. 14.2).

Barnes 2018

Celem analizy **Barnes 2018** była ocena opłacalności stosowania ibrutinibu jako terapii początkowej CLL w porównaniu z teoretyczną alternatywą leczenia modelowaną w celu nadania skuteczności chlorambucylu oraz kosztów i zdarzeń niepożądanych terapii skojarzonej z obinutuzumabem. W tym celu opracowano model Markova w populacji chorych odzwierciedlającej populację badania RESONATE-2.

Dane dotyczące skuteczności dla ibrutinibu pochodziły z badania RESONATE-2 (uwzględniono wyniki dla mediany okresu obserwacji 29 miesięcy). Biorąc pod uwagę niepewność wyników w okresie obserwacji badania, założono że do czasu progresji śmiertelność jest równa śmiertelności ogólnej populacji USA. Dane dotyczące skuteczności dla komparatora również uzyskano z badania RESONATE-2 (z ramienia CHB). W celu modelowania progresji i śmiertelności w okresie po zakończeniu przeprowadzona została oddzielna kalibracja z wykorzystaniem danych PFS i OS z badania C9011. Do celów analizy założono taką samą śmiertelność po progresji w obu ramionach. W analizie przyjęto, że 11,6% chorych, u których wystąpiła progresja nie otrzyma kolejnej terapii, a zamiast tego otrzyma najlepszą terapię wspomagającą (BSC). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla ibrutinibu przyjęto na podstawie badania RESONATE-2, a dla komparatora na podstawie badania CLL11 (dla ramienia CHB+OBI). Wskaźniki jakości życia dla każdego stanu specyficznego dla CLL zaczerpnięto z publikacji Kosmas 2015. W przypadku zdarzeń niepożądanych zastosowano spadki użyteczności, które następnie zostały odjęte od podstawowej użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w USA. Uwzględniono 3% stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Stosowanie ibrutinibu w porównaniu z komparatorem związane było z dodatkowymi kosztami (\$455 252) i pozwala na uzyskanie dodatkowo 2,4 lat życia w pełnym zdrowiu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na \$189 326

Sinha 2018

Celem analizy **Sinha 2018** była ocena opłacalności stosowania ibrutinibu w porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia chorych z CLL z perspektywy opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. W tym celu wykorzystano model Markov.

Populacja docelowa w modelu obejmowała subpopulację z badania CLL11, tj. chorych w wieku >18 lat z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Wyniki dotyczące skuteczności dla schematu CHB+OBI uzyskano z badania CLL 11. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane terapie, wyniki dla ibrutinibu oszacowano na podstawie parametrów HR uzyskanych z badania Van Sanden 2017, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie IBR vs CHB+OBI na podstawie wyników badań RESONATE-2 i CLL11.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty związane z postępowaniem medycznym wymaganym podczas leczenia, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Informacje o kosztach jednostkowych uzyskano z opublikowanej literatury lub kosztów referencyjnych UK National Health Services (NHS). Uwzględniono stopę dyskontową w wysokości 3,5% zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z CHB+OBI związane było z dodatkowymi kosztami (£112 835) i pozwala na uzyskanie dodatkowo 1,35 lat i 1,49 lat życia w pełnym zdrowiu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na £83 435, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu - na £75 648.

Harkins 2019

Celem badania **Harkins 2019** było podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących kosztów i opłacalności nowych terapii doustnych w leczeniu CLL. W tym celu przeprowadzono przegląd w bazie danych MEDLINE. Uwzględniono badania, w których opisywano koszty lub efektywność kosztową ukierunkowanego leczenia CLL. W badaniu Harkins 2019 efektywność kosztową ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL przedstawiono na podstawie analiz Barnes 2018 i Sinha 2018 opisanych powyżej.

7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 0.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa u chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, wg kwestionariusza EQ-5D (konkretne wyniki oceny jakości życia), użyteczność po progresji choroby (strategia „watch&wait”, druga linia leczenia, ostatnia linia leczenia/BSC), zmiana użyteczności związana z leczeniem ibrutynibem, spadek użyteczności związany ze stosowaniem leczenia dożylnego, spadek użyteczności związanym z intensywnymi hospitalizacjami, spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 14 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 19 lutego 2021 r. włączono 9 opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową - patrz rozdz. 14.3.

7.5.2.1 Użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce limfocytowej

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową przedstawione w odnalezionych badaniach. Zakres raportowanych wartości dla przewlekłej białaczki limfocytowej mieści się w zakresie od 0,75 do 0,89 dla I linii oraz od 0,66 do 0,78 dla II linii (po progresji). Obserwowane różnice mogą wynikać z różnych definicji poszczególnych stanów oraz różnic w charakterystykach chorych włączonych do badań.

Tab. 37. Użyteczności zdrowia w przewlekłej białaczce limfocytowej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Beusterien 2010	Wielka Brytania	89	bd	CLL II linia CLL III linia Utrata użyteczności z powodu anemii	0,71 0,65 -0,09
Chanan-Khan 2017	wiele ośrodków	160 154	EQ-5D	CLL III linia CLL III linia	0,825 0,872
Cramer 2018	bd	540	EQ-5D-5L	CLL/SLL	0,79
Golicki 2020*	wiele ośrodków	540 160/154 bd	EQ-5D-5L EQ-5D EQ-5D-3L	CLL/SLL** CLL III linia*** CLL^ CLL II linia i BSC^	0,79 0,825/0,872 0,75 0,75
Herring 2016	Kanada	bd	EQ-5D-3L	CLL CLL II linia i BSC	0,75 0,75
Holtzer-Goor 2015	Holandia	59	EQ-5D EQ-5D VAS	CLL	0,89 77,6
Kosmas 2015	bd	bd	TTO	CLL CLL II linia (progresja po I linii) CLL kolejne linie (dalsza progresja)	0,82 0,66 0,59
Montillo 2019	wiele ośrodków	416	EQ-5D-3L EQ-VAS	CLL II linia	0,78 68,8/67,4
Tolley 2013	Wielka Brytania	110	TTO	Utrata użyteczności z powodu: Trombocytopenii Neutropenii Infekcji (ciężkiej)	-0,108 -0,163 -0,195

bd - brak danych; *przegląd systematyczny; **na podstawie Cramer 2018; ***na podstawie Chanan-Khan 2017; ^na podstawie Herring 2016.

7.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.6.2).

7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: perspektywę analizy, modelowanie śmiertelności (struktura modelu), wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), rozkład PFS, strukturę leczenia w II linii CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów oraz intensywność dawkowania.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 38. Scenariusze analizy wrażliwości: IBR vs CHB.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	perspektywa	perspektywa płatnika publicznego, tj. NFZ	-	perspektywa wspólna, tj. NFZ i chorego	-	4
2	struktura modelu (modelowanie OS)	podejście złożone w oparciu o sekwencję leczenia	na podstawie założeń modelu globalnego	struktura modelu: podejście bezpośrednie w oparciu o dane z badań klinicznych	założenie	7.1.1
3	struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT)	60% vs 40%	założenie	50% vs 50%	założenie	7.1.3
4	struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT)	60% vs 40%	założenie	40% vs 60%	założenie	7.1.3
5	rozkład PFS dla IBR	rozkład wykładniczy	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład Weibulla	dobre dopasowanie	7.1.5.1
5A	rozkład PFS dla CHB	rozkład wykładniczy	wiarygodność kliniczną (spójność z rozkładem dla ibrutynibu)	rozkład log-normalny	dobre dopasowanie	7.1.5.1
6A	masa ciała pacjentów	77,9 kg	AWA Venclyxto 2020	+20%	założenie	7.2.1
6B				-20%		7.2.1
7A	powierzchnia ciała pacjentów	██████	██████	+20%	założenie	7.2.1
7B				-20%		7.2.1
8	intensywność dawkowania	IBR: 94,5% CHB:95,6% BR: 95,6%	IBR, CHB: RESONATE-2, BR: założenie analogicznie jak dla CHB	100%	założenie	7.2.1
9	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT	7.3

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
			(AOTMiT 2016)		(AOTMiT 2016)	

Tab. 39. Scenariusze analizy wrażliwości: IBR vs BR.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	perspektywa	perspektywa płatnika publicznego, tj. NFZ	-	perspektywa wspólna, tj. NFZ i chorego	-	4
2	struktura modelu (modelowanie OS)	podejście złożone w oparciu o sekwencję leczenia	na podstawie założeń modelu globalnego	struktura modelu: podejście bezpośrednie w oparciu o dane z badań klinicznych	założenie	7.1.1
3	struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT)	60% vs 40%	założenie	50% vs 50%	założenie	7.1.3
4	struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT)	60% vs 40%	założenie	40% vs 60%	założenie	7.1.3
5	rozkład PFS dla IBR	rozkład wykładniczy	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład Weibulla	dobre dopasowanie	7.1.5.1
6A	powierzchnia ciała pacjentów	██████	██████	+20%	założenie	7.2.1
6B				-20%		7.2.1
7	intensywność dawkowania	IBR: 94,5% CHB: 95,6% BR: 95,6%	IBR, CHB: RESONATE-2, BR: założenie analogicznie jak dla CHB	100%	założenie	7.2.1
8	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.3

Tab. 40. Scenariusze analizy wrażliwości: IBR vs CHB+OBI.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	perspektywa	perspektywa płatnika publicznego, tj. NFZ	-	perspektywa wspólna, tj. NFZ i chorego	-	4
2	struktura modelu (modelowanie OS)	podjęcie złożone w oparciu o sekwencję leczenia:	na podstawie założeń modelu globalnego w oparciu	struktura modelu: podjęcie bezpośrednie w oparciu o dane z badań klinicznych	założenie	7.1.1
						7.1.5
3	struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT)	60% vs 40%	założenie	50% vs 50%	założenie	7.1.3
4	struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT)	60% vs 40%	założenie	40% vs 60%	założenie	7.1.3
5	rozkład PFS dla IBR	rozkład wykładniczy	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie	7.1.5.1
6A	masa ciała pacjentów	77,9 kg	AWA Venclyxto 2020	+20%	założenie	7.2.1
6B				-20%		7.2.1
7A	powierzchnia ciała pacjentów			+20%	założenie	7.2.1
7B				-20%		7.2.1
8	intensywność dawkowania	IBR: 94,5% CHB+OBI: 95,8% (CHB) i 93,8% (OBI)	IBR: RESONATE-2, CHB+OBI: ILLUMINATE	100%	założenie	7.2.1
9	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.3

7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (100 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 100 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim ibrutynib jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

7.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED], przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **155 514 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

XX

XXXX	XX					XX				
	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XX										

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

10 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji regionu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV), w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem (CHB) i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI).

Do oszacowania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego) z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Analiza kliniczna). Zgodnie z wynikami przeglądu, do dnia 26 stycznia zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu, w tym 1 w porównaniu z chlorambucylem (CHB) w leczeniu dorosłych (≥ 65 lat) chorych z wcześniej nieleczoną, kwalifikującą się do leczenia przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) oraz 1 w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych chorych (≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). [REDACTED]

[REDACTED] oraz wyniki porównania pośredniego poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*. [REDACTED]

W analizie klinicznej w ramach porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI wykazano różnicę na korzyść ibrutinibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (PFS: HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], p=ns; OS: HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], p=ns). [REDACTED]

W analizie przyjęto dożywotni (30-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem danych klinicznych

(badanie RESONATE-2) jest niepełna dojrzałość danych i konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając dożywotni horyzont analizy. W tym celu testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS. Odpowiednie rozkłady wybrano uwzględniając wiarygodność kliniczną dopasowania oraz kryteria informacyjne AIC i BIC, a rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie wykorzystano model Markova wykorzystujący dwa różne podejścia do modelowania przeżycia całkowitego, tj. modelowanie bezpośrednie (projekcja danych OS bezpośrednio z badań klinicznych dla I linii leczenia CLL) oraz modelowanie złożone (w oparciu o PFS dla sekwencji leczenia kolejnych linii leczenia). W analizie podstawowej, zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto podejście oparte o sekwencję leczenia, co powoduje większą złożoność modelu oraz wymaga wielu źródeł danych, a więc wprowadza niepewność i brak możliwości weryfikacji poprzez porównanie z jednym źródłem danych. Ścisłe powiązanie OS i PFS w wyniku szacowania OS na podstawie sumowania czasu PFS w stanie zdrowia może nie być klinicznie wiarygodne. Należy jednak zaznaczyć, że wybrane podejście uwzględnia skuteczność nowych leków w odpowiedniej linii leczenia oraz pozwala na długoterminową prognozę OS na podstawie badań klinicznych i badań efektywności praktycznej, co zmniejsza niepewność bezpośredniej projekcji na podstawie niedojrzałych danych OS.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4, które zostały zgłoszone w badaniach klinicznych jako występujące u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z analizowanych ramion. Lista zdarzeń niepożądanych została sporządzona na podstawie opublikowanych badań klinicznych dla każdej z porównywanych terapii, tj. na podstawie badania RESONATE-2 dla IBR i CHB, badania LeBlond 2012 dla BR i badania Moreno 2019 dla CHB+OBI. Dodatkowo uwzględniono nadciśnienie i migotanie przedsionków (nawet jeśli nie spełniały powyższych kryteriów) zgodnie z zaleceniami ekspertów z dziedziny ekonomii zdrowia, którzy zwrócili uwagę, że stosowanie ibrutynibu związane jest z występowaniem tego typu zdarzeń niepożądanych.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2 - 70% stanowili chorzy w wieku ≥ 70 lat (mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutynib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl). Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ wyniki oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano kluczowe dane

wejściowe, m. in. perspektywę analizy, modelowanie śmiertelności (struktura modelu), rozkład PFS (dla IBR i CHB), wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), strukturę leczenia w II linii CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów, intensywność dawkowania oraz stopy dyskontowe.

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń dotyczących metodyki modelu oraz sposobu modelowania danych.

W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 2 publikacje (Barnes 2018, Sinha 2018), w których oceniano opłacalność stosowania ibrutinibu w porównaniu chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z perspektywy opieki zdrowotnej odpowiednio w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) i chlorambucylem (CHB), co stanowi ograniczenie analizy, ze względu na brak możliwości odniesienia wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych.

11 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji regionu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV), w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem (CHB) i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI).

Do oszacowania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego) z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Analiza kliniczna). Zgodnie z wynikami przeglądu, do dnia 26 stycznia zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu, w tym 1 w porównaniu z chlorambucylem (CHB) w leczeniu dorosłych (≥ 65 lat) chorych z wcześniej nieleczoną, kwalifikującą się do leczenia przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) oraz 1 w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych chorych (≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem, [redacted] oraz wyniki porównania pośredniego poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*. [redacted]

W analizie klinicznej w ramach porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI wykazano różnicę na korzyść ibrutinibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (PFS: HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], p=ns; OS: HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], p=ns). [redacted]

W analizie przyjęto dożywotni (30-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Wyniki dotyczące przeżycia

ekstrapolowano poza horyzont badania zapewniając dożywotni horyzont analizy. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS. Spośród testowanych modeli parametrycznych najbardziej wiarygodne szacunki długoterminowego przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego dla ibrutinibu w I linii zapewniał rozkład wykładniczy, który został przyjęty w analizie podstawowej. Ze względu na wysoką wiarygodność kliniczną rozkładu Weibulla w modelowaniu PFS został on uwzględniony w ramach analizy wrażliwości. W przypadku modelowania parametrycznego PFS dla chlorambucylu w I linii najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC uzyskano dla rozkładu log-normalnego i rozkładu uogólnionego gamma, jednak projekcja dla rozkładu uogólnionego gamma jest mniej prawdopodobna klinicznie i nie pokrywa się z projekcją dla ibrutinibu. W celu zachowania spójności pomiędzy ramionami, pomimo stosunkowo wysokich wartości kryteriów AIC i BIC, w modelu uwzględniono rozkład wykładniczy. Najbardziej wiarygodne szacunki PFS dla ibrutinibu w II linii leczenia CLL otrzymano również dla rozkładu wykładniczego.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markova pozwala na przyjęcie dwóch podejść modelowania przeżycia całkowitego, tj. modelowanie bezpośrednie (projekcja danych OS bezpośrednio z badań klinicznych dla I linii leczenia CLL) oraz modelowanie złożone (w oparciu o PFS dla sekwencji leczenia kolejnych linii leczenia). Podejście bezpośrednie to stosunkowo proste modelowanie, powszechnie stosowane we wskazaniach onkologicznych, które wykorzystuje jedno źródło danych (badania kliniczne w I linii) do oszacowania długoterminowych wyników klinicznych. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego na podstawie danych OS z badań klinicznych w I linii wprowadza jednak niepewność i nie uwzględnia korzyści związanych z przeżywalnością w wyniku zastosowania kolejnych terapii, co może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej. Z kolei podejście oparte o sekwencję leczenia związane jest z większą złożonością modelu oraz wymaga wielu źródeł danych, co wprowadza niepewność i brak możliwości weryfikacji poprzez porównanie z jednym źródłem danych. Ścisłe powiązanie OS i PFS w wyniku szacowanie OS na podstawie sumowania czasu PFS w stanie zdrowia może nie być klinicznie wiarygodne.

W analizie podstawowej, zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto podejście oparte o sekwencję leczenia, biorąc pod uwagę możliwość uwzględnienia skuteczności nowych leków w odpowiedniej linii leczenia oraz zmniejszenie niepewności bezpośredniej projekcji na podstawie niedojrzałych danych OS poprzez długoterminową prognozę OS na podstawie badań klinicznych i badań efektywności praktycznej.

Niniejsza analiza uwzględnia jedynie bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Biorąc pod uwagę warunki refundacji interwencji analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a perspektywę wspólną NFZ i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2 - 70% stanowili chorzy w wieku ≥ 70 lat, a mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutinib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl, w niniejszej analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej z oszacowaniem kosztów pośrednich. Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL

diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związana z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu przyjęto na podstawie danych literaturowych: badanie RESONATE-2 (ibrutinib, chlorambucyl), badanie Alliance (bendamustyna w monoterapii i w połączeniu z rytuksymabem), badanie CLL11 (chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem), Charakterystyka Produktu Leczniczego (wenetoklaks w monoterapii i w skojarzeniu z rytuksymabem), badanie Furman 2014 (rytuksymab), publikacja Pileckyte 2011 (metyloprednizolon).

W analizie zastosowano względną intensywność dawkowania leków, która odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i wpływa na koszty leczenia. Względną intensywność dawki dla analizowanych substancji czynnych przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych: ILLUMINATE (CHB+OBI), RESONATE-2 (ibrutinib, chlorambucyl). Dla pozostałych terapii założono względną intensywność dawki taką samą jak dla chlorambucylu.



Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2021 r.; Komunikat - średni koszt) lub Obwieszczenia MZ. Koszty leków dostępnych w aptece przyjęto na podstawie Komunikatu o refundacji aptecznej za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane) i Obwieszczenia MZ. Koszty procedur medycznych w zakresie chemioterapii, leczenia szpitalnego czy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ.

Dla oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmianę kluczowych parametrów wejściowych w modelu: perspektywę analizy, modelowanie śmiertelności (struktura modelu), rozkład PFS (dla IBR i CHB), wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), strukturę leczenia w II linii CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów, intensywność dawkowania oraz stopy dyskontowe.

W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 2 publikacje, w których oceniano opłacalność stosowania ibrutinibu w porównaniu chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) w populacji

chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z perspektywy opieki zdrowotnej odpowiednio w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Wyniki analiz Barnes 2018 i Sinha 2018 wskazują, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z komparatorem związane jest z dodatkowymi kosztami i pozwala na uzyskanie 2,4/1,49 lat życia w pełnym zdrowiu. Koszty uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowane w ramach analiz ekonomicznych przekraczały progi opłacalności odpowiednie dla krajów, w których przeprowadzono analizy.

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analiz dla porównania ibrutinibu (IBR) z chlorambucylem (CHB), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.

The table content is entirely obscured by black redaction bars. It appears to be a multi-column table with approximately 5-6 columns and 15-20 rows. The redaction covers all text within the table structure.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w porównaniu z chlorambucylem, bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model przygotowany przez firmę [REDAKT] i dostarczony przez producenta leku, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie ibrutinibu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, chlorambucylem i chlorambucylem w porównaniu z obinutuzumabem wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w słabym stanie zdrowia. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące struktury leczenia w II linii CLL oraz kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów rutynowej opieki kontrolnej, a także kosztów leczenia działań niepożądanych.

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (badań RESONATE-2 i Alliance), [REDAKT]

[REDAKT] oraz wyniki porównania pośredniego w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*, zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markova. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta (w ramach analizy wrażliwości). Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2 - 70% stanowili chorzy w wieku ≥ 70 lat, a mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutinib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl.

Wyniki analiz wykazały, że terapia ibrutinibem w porównaniu z komparatorami, tj. chlorambucylem (CHB), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do stosowania schematu FCR [REDAKT]

[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

Należy jednak zaznaczyć, że pozytywna decyzja refundacyjna zapewni chorym z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020), *National Institute of Health and Care Excellence* z 2020 r. (NICE 2020), *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

14 Aneks

14.1 Tablice trwania życia

Tab. 78. Tablice trwania życia w 2019 r. na podstawie danych GUS (GUS 2020).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00391	0,00366
1	0,00027	0,00021
2	0,00018	0,00014
3	0,00012	0,00010
4	0,00010	0,00008
5	0,00009	0,00008
6	0,00009	0,00008
7	0,00009	0,00009
8	0,00009	0,00009
9	0,00009	0,00009
10	0,00009	0,00009
11	0,00010	0,00009
12	0,00011	0,00009
13	0,00013	0,00011
14	0,00018	0,00013
15	0,00025	0,00015
16	0,00035	0,00018
17	0,00047	0,00021
18	0,00060	0,00023
19	0,00070	0,00024
20	0,00077	0,00023
21	0,00082	0,00023
22	0,00086	0,00023
23	0,00090	0,00023
24	0,00095	0,00024
25	0,00100	0,00025
26	0,00104	0,00025
27	0,00109	0,00026
28	0,00115	0,00028

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
29	0,00123	0,00030
30	0,00132	0,00032
31	0,00142	0,00035
32	0,00152	0,00038
33	0,00161	0,00041
34	0,00170	0,00045
35	0,00179	0,00050
36	0,00189	0,00055
37	0,00201	0,00060
38	0,00214	0,00066
39	0,00229	0,00073
40	0,00247	0,00080
41	0,00268	0,00089
42	0,00293	0,00100
43	0,00321	0,00113
44	0,00353	0,00127
45	0,00389	0,00144
46	0,00430	0,00161
47	0,00475	0,00180
48	0,00526	0,00200
49	0,00581	0,00220
50	0,00639	0,00241
51	0,00701	0,00264
52	0,00768	0,00288
53	0,00840	0,00317
54	0,00921	0,00350
55	0,01013	0,00389
56	0,01117	0,00434
57	0,01231	0,00485
58	0,01353	0,00543
59	0,01480	0,00606
60	0,01613	0,00672
61	0,01754	0,00739
62	0,01907	0,00808
63	0,02075	0,00880
64	0,02255	0,00958

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
65	0,02441	0,01044
66	0,02625	0,01137
67	0,02804	0,01239
68	0,02978	0,01349
69	0,03155	0,01469
70	0,03342	0,01603
71	0,03548	0,01752
72	0,03778	0,01921
73	0,04029	0,02105
74	0,04313	0,02312
75	0,04629	0,02537
76	0,04980	0,02776
77	0,05371	0,03037
78	0,05813	0,03338
79	0,06331	0,03710
80	0,06946	0,04186
81	0,07674	0,04794
82	0,08541	0,05564
83	0,09506	0,06463
84	0,10515	0,07441
85	0,11528	0,08453
86	0,12517	0,09471
87	0,13501	0,10497
88	0,14521	0,11563
89	0,15624	0,12711
90	0,16838	0,13962
91	0,18217	0,15386
92	0,19681	0,16907
93	0,21230	0,18528
94	0,22864	0,20247
95	0,24582	0,22065
96	0,26384	0,23979
97	0,28267	0,25988
98	0,30229	0,28088
99	0,32267	0,30276
100	0,34377	0,32546

14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia ibrutynibem w porównaniu z komparatorami (chlorambucylem, bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem) w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 18.02.2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (█).
█).

Zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 18.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	242 616
#2	Cost allocation [mh]	2 008
#3	Cost-benefit analysis [mh]	83 410
#4	Cost control [mh]	33 448
#5	Cost savings [mh]	12 116
#6	Cost of illness [mh]	28 250
#7	Cost sharing [mh]	4 552
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	242 616
#9	ibrutinib [NM]	1 248
#10	ibrutinib	2 447
#11	PCI 32765 [NM]	1 248
#12	PCI 32765	2 453
#13	PCI32765	2 453
#14	PCI-32765	2 453
#15	Imbruvica	2 449
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 445
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	16 563
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	25 382

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#19	CLL	15 867
#20	#17 OR #18 OR #19	28 084
#21	#8 AND #16 AND #20	14

Tab. 80. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	86 058
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	156 854
#3	'Cost of illness'/exp	19 583
#4	'Cost control'/exp	69 876
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 590
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	304 552
#7	'ibrutinib'/exp	7 181
#8	'ibrutinib'	7 500
#9	'pci 32765'/exp	7 181
#10	'pci 32765'	438
#11	'pci32765'	7
#12	'pci-32765'	438
#13	imbruvica	262
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7 559
#15	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	47 797
#16	'chronic lymphocytic leukemia'	27 283
#17	CLL	29 310
#18	#15 OR #16 OR #17	56 130
#19	#6 AND #14 AND #18	68

Tab. 81. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 18.02.2021 r.

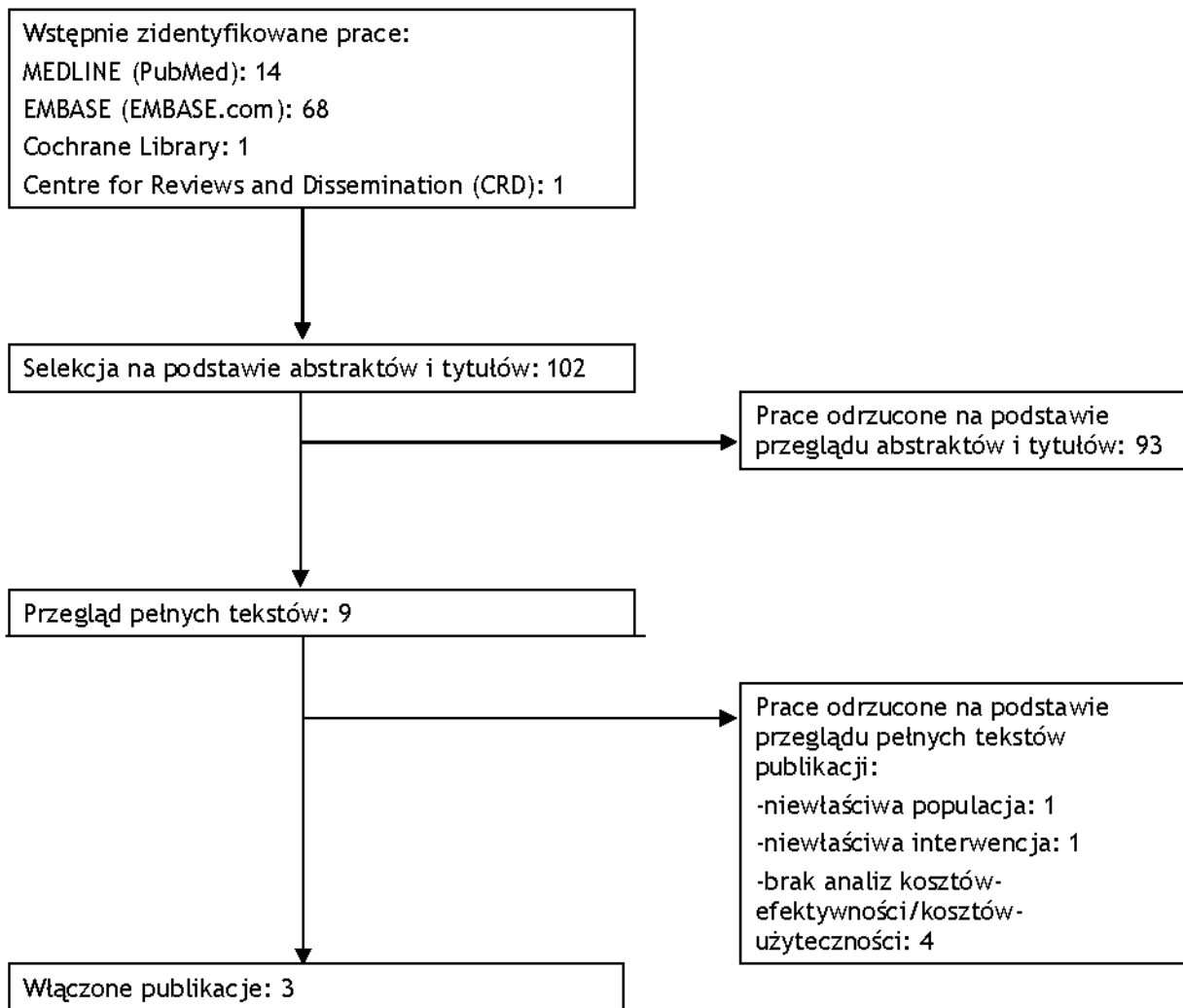
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 621
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 058
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	587
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	433
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	820

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	37
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10 621
#8	ibrutinib	523
#9	pai 32765	33
#10	pai-32765	33
#11	pai32765	0
#12	imbruvica	24
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	527
#14	#7 AND #13	1

Tab. 82. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 18.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	ibrutinib	14
#2	Imbruvica	7
#3	#1 OR #1	14
#4	cost*	24 376
#5	#4 AND #5	1

Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 83. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Barnes 2018	Barnes J.I., Divi V., Begaye A., Wong R., Coutre S., Owens D.K., Goldhaber-Fiebert J.D., Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p, <i>Blood Adv.</i> , 2018,14;2(15):1946-1956.
2	Harkins 2019	Harkins R.A.; Patel S.P.; Flowers C.R., Cost-effectiveness of New Targeted Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, <i>Cancer Journal (United States)</i> , 2019, 25:6, 418-427.
3	Sinha 2018	Sinha R., Redekop W. K., Cost-Effectiveness of Ibrutinib Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> , 2018;18(2):e131-e142.

Tab. 84. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Chen Q., Jain N., Ayer T., Wierda W.G., Flowers C.R., O'Brien S.M., Keating M.J., Kantarjian H.M., Chhatwal J., Economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of oral targeted therapies in the United States, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2017, 35:2, 166-174.	Niewłaściwa interwencja
2	Emond B., Sundaram M., Romdhani H., Lefebvre P., Wang S., Mato A., Comparison of Time to Next Treatment, Health Care Resource Utilization, and Costs in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Initiated on Front-line Ibrutinib or Chemoimmunotherapy, <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> , 2019, 19(12):763-775.e2.	Brak analiz kosztów-efektywności/ kosztów-żyteczności
3	Herledan C.; Ranchon F.; Schwiertz V.; Baudouin A.; Karlin L.; Ghesquières H.; Salles G.; Rioufol C., Drug cost savings in phase III hematological oncology clinical trials in a university hospital, <i>Hematological Oncology</i> , 2020, 38:4, 576-583.	Brak analiz kosztów-efektywności/ kosztów-żyteczności
4	Kabadi S.M., Goyal R.K., Nagar S.P., Kaye J.A., Davis K.L., Treatment patterns, adverse events, and economic burden in a privately insured population of patients with chronic lymphocytic leukemia in the United States, <i>Cancer Med.</i> , 2019; 8(8):3803-3810.	Brak analiz kosztów-efektywności/ kosztów-żyteczności
5	Marchetti M., Cost-effectiveness of kinase inhibitors for hematologic malignancies: a systematic and critical review, <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> , 2017,17(5):469-480.	Niewłaściwa populacja
6	Shanafelt T.D., Borah B. J., Finnes H. D., Chaffee K. G., Ding W., Leis J. F., Chanan-Khan A. A., Parikh S. A., Slager S. L., Kay N. E., Call T.G., Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels, <i>J Oncol Pract.</i> 2015;11(3):252-8.	Brak analiz kosztów-efektywności/ kosztów-żyteczności

14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 85. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

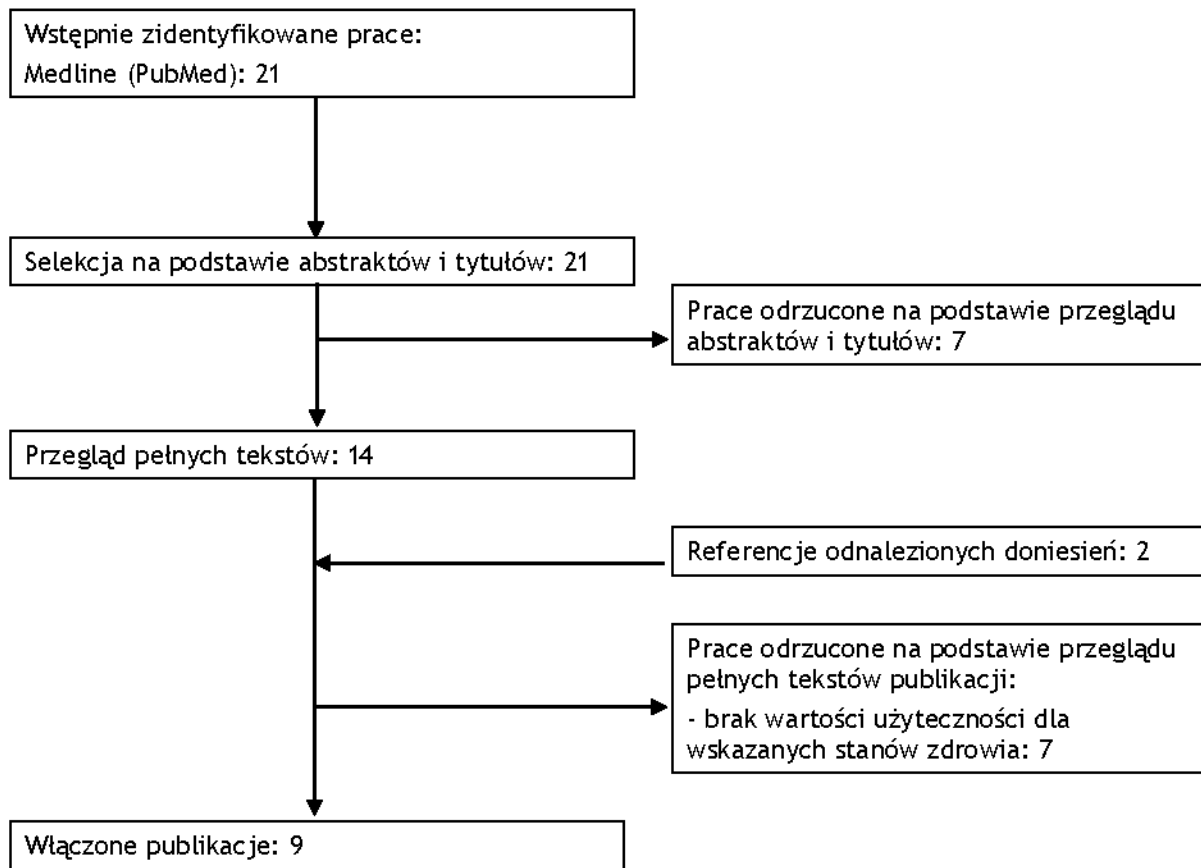
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 19.02.2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Tab. 85. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	567 787
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	112 070
#3	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	16 564
#4	Lymphocytic Leukemia, Chronic	25 388
#5	CLL	15 873
#6	#3 OR #4 OR #5	28 092
#7	#1 AND #2 AND #6	21

Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 86. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Beusterien 2010	Beusterien K. M., Davies J., Leach M., Meiklejohn D., Grinspan J. L., O'Toole A., Bramham-Jones S., Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study, <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010, 8:50.
2	Chanan-Khan 2017	Chanan-Khan A. A., 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, <i>Lancet Haematol</i> , 2017, 4(11):e534-e543
3	Cramer 2018	Cramer P., Fraser G., Santucci-Silva R., Grosicki S., Dilhuydy M. S., Janssens A., Loscertales J., Rule S., Goy A., Traina S., Chan E. K. H., 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, <i>Leuk Lymphoma</i> , 2018, 59(9):2075-2084.
4	Golicki 2020	Golicki D., Jaškowiak K., Wójcik A., Mtyrńczak K., Dobrowolska I., Gawrońska A., Basak G., Snarski E., Holownia-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., <i>Value Health.</i> , 2020; 23(7):953-968.
5	Herring 2016	Herring W, Pearson I, Purser M, Nakhaipour H. R., Haiderali A., Wolowacz S., Jayasundara K., Cost effectiveness of ofatumumab plus chlorambucil in first-line chronic lymphocytic leukaemia in Canada. <i>Pharmacoeconomics</i> , 2016; 34:77-90.
6	Holtzer-Goor 2015	Holtzer-Goor K. M., Schaafsma M. R., Joosten P., Posthuma E. F, Wittebol S., Huijgens P. C., Mattijssen E. J., Vreugdenhil G., Visser H., Peters W. G., Erjavec Z., Wijermans P. W., Daenen S. M., van der Hem K. G., van Oers M. H., Uyl-de Groot C. A., Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study, <i>Qual Life Res</i> , 2015, 24(12):2895-906.
7	Kosmas 2015	Kosmas C. E., Shingler S. L., Samanta K., Wiesner C., Moss P. A., Becker U., Lloyd A. J., Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival, <i>Leuk Lymphoma</i> , 2015, 56(5):1320-6.
8	Montillo 2019	Montillo M., Illés Á., Robak T., Pristupa A. S., Wach M., Egyed M., Delgado J., Jurczak W., Morschhauser F., Schuh A., Eradat H., Shreay S., Barrientos J. C., Zelenetz A. D., Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: results of a phase 3, randomized, controlled trial, <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2019, 17(1):173
9	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, <i>Eur J Health Econ</i> . 2013, 14(5):749-59.

Tab. 87. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Aaronson N. K., Taphoorn M. J., Heimans J. J., Postma T. J., Gundy	brak wartości

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	C. M., Beute G. N., Slotman B. J., Klein M., Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma, J Clin Oncol, 2011, 29(33):4430-5.	użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
2	Boele F. W., Heimans J. J., Aaronson N. K., Taphoorn M. J., Postma T. J., Reijneveld J. C., Klein M., Health-related quality of life of significant others of patients with malignant CNS versus non-CNS tumors: a comparative study, J Neurooncol, 2013, 115(1):87-94.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
3	Dong D., Jin J., Oerlemans S., Yu S., Yang S., Zhu J., Xu R.H., Validation of the Chinese EORTC chronic lymphocytic leukaemia module - application of classical test theory and item response theory, Health Qual Life Outcomes, 2020, 18(1):96.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
4	Levin T. T., Riskind J., Li Y., Looming cognitive style and quality of life in a cancer cohort, Palliat Support Care, 2010, 8(4):449-54.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
5	Naik H., Howell D., Su S., Qiu X., Brown M. C., Vennettilli A., Irwin M., Pat V., Solomon H., Wang T., Hon H., Eng L., Mahler M., Thai H., Ho V., Xu W., Seung S. J., Mittmann N., Liu G., EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre., Patient. 2017, 10(1):105-115.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
6	Pashos C. L., Flowers C. R., Kay N. E., Weiss M., Lamanna N., Farber C., Lerner S., Sharman J., Grinblatt D., Flinn I. W., Kozloff M., Swern A. S., Street T. K., Sullivan K. A., Harding G., Khan Z. M., Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia, Support Care Cancer. 2013, 21(10):2853-60	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
7	Soini E., Hautala A., Poikonen E., Becker U., Kyttälä M., Martikainen J., Cost-effectiveness of First-line Chronic lymphocytic leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable, Clin Ther, 2016, 38(4):889-904.e14	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

14.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)









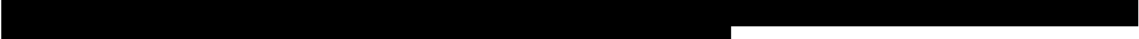











	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.2, 8.2.2, 8.3.2, 9.1.2, 9.2.2, 9.3.2 (DSA) 8.1.3, 8.2.3, 8.3.3, 9.1.3, 9.2.3, 9.3.3 (PSA)	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.5.1, 14.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.4, 8.2.4, 8.3.4, 9.1.4, 9.2.4, 9.3.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.4	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których	3, 5, 7, 7.4	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokonano oszacowań oraz kalkulacji,		
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy	5, 7.3, 8, 9	tak; dodatkowo

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.5.2, 14.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.6	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.2.2, 8.3.2, 9.1.2, 9.2.2, 9.3.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 9	tak, w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.2, 14.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak









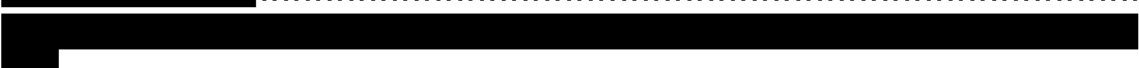
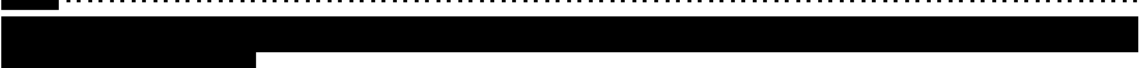


Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	13
.....	15
.....	16
Tab. 4. Wady i zalety sposobów szacowania OS.	24
Tab. 5. Charakterystyka populacji w badaniu RESONATE-2.....	25
Tab. 6. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia.....	26
Tab. 7. Kluczowe dane kliniczne.	28
Tab. 8. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutinibu w I linii.	29
Tab. 9. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla chlorambucylu w I linii leczenia.	30
Tab. 10. Parametry HR dla PFS uwzględnione w modelu ekonomicznym.	32
Tab. 11. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutinibu w II linii.....	32
Tab. 12. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL.....	33
Tab. 13. Parametry HR dla ryzyka zgonu w I linii.....	34
Tab. 14. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL.....	35
Tab. 15. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS dla ibrutinibu w I linii.	35
Tab. 16. Parametry HR dla OS uwzględnione w modelu ekonomicznym.	37
Tab. 17. Odsetki chorych, u których występowały zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia pierwszej linii.	38
Tab. 18. Przyjęte w analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia.	40
Tab. 19. Przyjęte w analizie podstawowej zmiany wartości użyteczności związane ze stosowanym leczeniem	41
Tab. 20. Przyjęte w analizie podstawowej zmiany wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	41
Tab. 21. Dekreментy użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych w zależności od terapii.	42
Tab. 22. Koszty leków.	45
Tab. 23. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL).....	46
Tab. 24. Koszty podania leków.	46
Tab. 25. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL).	47
Tab. 26. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii.	47
Tab. 27. Koszt opieki terminalnej.	48
Tab. 28. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii.	49
Tab. 29. Koszty leczenia infekcji.	49

Tab. 30. Koszt leczenia zmęczenia.....	49
Tab. 31. Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem nadciśnienia tętniczego.	50
Tab. 32. Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego.	50
Tab. 33. Koszt leczenie migotania przedsionków.....	51
Tab. 34. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).....	52
Tab. 35. Podsumowanie parametrów.....	55
Tab. 36. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	56
Tab. 37. Użyteczności zdrowia w przewlekłej białaczce limfocytowej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	61
Tab. 38. Scenariusze analizy wrażliwości: IBR vs CHB.....	63
Tab. 39. Scenariusze analizy wrażliwości: IBR vs BR.....	64
Tab. 40. Scenariusze analizy wrażliwości: IBR vs CHB+OBI.	65
	67
	67
	68
	68
	69
	71
	72
	72
	72
	74
	74
	76
	77
	77
	78
	79
	79
	81
	83
	83

.....	84
.....	84
.....	85
.....	88
.....	89
.....	89
.....	90
.....	90
.....	91
.....	93
.....	94
.....	94
.....	95
.....	95
.....	96
.....	99
.....	109
Tab. 78. Tablice trwania życia w 2019 r. na podstawie danych GUS (GUS 2020).	111
Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.02.2021 r.	114
Tab. 80. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.02.2021 r.	115
Tab. 81. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 18.02.2021 r.	115
Tab. 82. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 18.02.2021 r.	116
Tab. 83. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	118
Tab. 84. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	118
Tab. 85. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia	119
Tab. 86. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	121
Tab. 87. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	121

Spis rycin

Ryc. 1. Diagram modelu Markova z elastycznością oszacowania przeżycia całkowitego (OS).....	24
Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutynibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.....	30
Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla chlorambucylu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.....	31
Ryc. 4. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutynibu w II linii leczenia w badaniu RESONATE.....	33
Ryc. 5. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego dla ibrutynibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.....	36
	70
	70
	75
	76
	80
	81
	86
	87
	91
	92
	97
	98
Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (diagram QUOROM/PRISMA).....	117
Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).....	120

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Alliance** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379(26):2517-2528.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Ara&Brazier 2011** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-518.
- AWA Imbruvica 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib). Analiza weryfikacyjna 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 15.01.2021 r.]
- AWA Venclyxto 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclyxto_PBL.pdf [dostęp: 12.01.2021 r.]
- Beusterien 2010** Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:50.
- Burger 2015** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2425-2437.
- Burger 2020** Burger JA, Barr PM, Robak T et. al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study, *Leukemia*, 2020, 34:787-798.
- CEA Imbruvica 2019** Analiza ekonomiczna dla produktu Imbruvica, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AW/17_aw_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_ae.pdf [dostęp: 15.01.2021 r.]
- CEA Venclyxto 2019** Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_CUA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 15.01.2021 r.]
- CEA Venclyxto 2019b** Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 15.01.2021 r.]
- ChPL Imbruvica** Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp:

	27.11.2020 r.]
ChPL Venclyxto	Venclyxto®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.02.2021 r.]
CLL11	Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2014, 370(12): 1101-1110.
ESMO 2020	Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 2020. https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia [dostęp: 18.03.2021 r.]
Furman 2014	Furman R. R., Sharman J. P., Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2014, 370, 997-1007
GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2019 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html [dostęp: 07.01.2021 r.]
Komunikat - średni koszt	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7931.html [dostęp: 19.03.2021 r.]
Komunikat Prezesa AOTMiT	Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/ [dostęp: 11.03.2021 r.]
LeBlond 2012	Leblond V, Laribi K, Ilhan O, Aktan M, Unal A, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLe). Paper presented at: 54th ASH Annual Meeting and Exposition, 2012; Atlanta, GA, USA.
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> . 2006;95(6):683-690.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097
Moreno 2019	Moreno C., Greil R., Demirkan F., et al., Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> , 2019, 20(1), 45-36.
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2021 - March 11, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [dostęp: 16.03.2021 r.]

NCI 2021	National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610 [dostęp: 16.03.2021 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html [dostęp: 07.01.2021 r.]
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appraisal consultation document: Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. November 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag451/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-obinutuzumab-with-chlorambucil-1st-line-id650-appraisal-consultation-document-22 [dostęp: 05.01.2021 r.]
NICE 2020	National Institute of Health and Care Excellence (NICE). First-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia. https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/leukaemia#path=view%3A/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/lymphoid-leukaemia.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-chronic-lymphocytic-leukaemia [dostęp: 18.03.2021 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r [dostęp: 23.02.2021 r.]
Pileckyte 2011	Pileckyte R., Jurgutis M., et al., Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia, <i>Leukemia & Lymphoma</i> , 2011, 52(6), 1055-1065.
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 18.03.2021 r.]
Raport Biała Księga 2017	Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf [dostęp: 07.01.2021 r.]
RESONATE	Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 371(3):213-223.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 05.02.2021 r.]
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/ [dostęp: 04.01.2021r.]

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. <i>Eur J Health Econ.</i> 2013;14(5):749-759.
Wassel 2010	Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, Kus K, Paczkowska A., Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. <i>Nadciśnienie tętnicze</i> , 2010, 14(6):460-473.
WHO ATC/DDD	WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. 2021. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 15.01.2021 r.]
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-2062020dgl,7282.html [dostęp: 12.01.2021 r.]
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 4/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr4/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-42021dsoz,7291.html [dostęp: 15.01.2021 r.]
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html [dostęp: 15.01.2021 r.]
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-292021dgl,7315.html [dostęp: 16.02.2021 r.]
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL	Zarządzenie Nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1802019dgl,7102.html [dostęp: 16.02.2021 r.]
Zdrowe dane	Komunikat o refundacji aptecznej/ programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142 [dostęp: 11.03.2021 r.]