



# Zanubrutynib (Brukinsa<sup>®</sup>) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

#### Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Wkład pracy

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, raport końcowy,

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę [REDACTED]. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

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

#### Zamawiający

[REDACTED]  
[REDACTED]

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metody .....</b>	<b>9</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy .....	9
2.3 Horyzont czasowy .....	9
2.4 Populacja .....	10
2.5 Model.....	10
2.6 Komparator.....	11
2.7 Parametry kliniczne.....	12
2.7.1 Modelowanie krzywych PFS, OS oraz TTD .....	12
2.7.1.1 Porównanie vs. ibrutynib .....	14
2.7.1.2 Porównanie vs. BR .....	20
2.7.1.3 Porównanie vs. DRC.....	30
2.7.2 Zdarzenia niepożądane .....	38
2.7.3 Ryzyko zgonu .....	38
2.8 Koszty .....	40
2.8.1 Koszty zanubrutynibu .....	40
2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL .....	42
2.8.3 Koszty komparatorów .....	44
2.8.3.1 Koszty ibrutynibu .....	44
2.8.3.2 Koszty schematów chemioterapii BR i DRC.....	46
2.8.3.2.1 Koszty leków .....	46
2.8.3.2.2 Koszty podania.....	48
2.8.4 Koszty monitorowania poza PL.....	49
2.8.5 Koszty zdarzeń niepożądanych.....	49
2.8.6 Koszt opieki terminalnej.....	50
2.9 Użyteczności stanu zdrowia .....	51
2.9.1 Stan przed i po progresji.....	51
2.9.2 Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych .....	52
2.10 Zestawienie parametrów modelu .....	52
2.11 Analiza progowa .....	53
2.12 Analiza wrażliwości .....	54
2.13 Analiza probabilistyczna .....	57
2.14 Dyskontowanie.....	57

2.15	Walidacja .....	57
2.15.1	Walidacja wewnętrzna .....	57
2.15.2	Walidacja konwergencji .....	57
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	58
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>59</b>
3.1	Scenariusz podstawowy .....	59
3.2	Analiza wrażliwości .....	64
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	64
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	72
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>76</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>80</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>81</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	81
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności .....	85
7.3	Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu.....	86
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	89
Spis rycin .....		91
Spis tabel .....		93
Bibliografia .....		96

## Wykaz skrótów i akronimów

AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criteria</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC	Pole pod krzywą przeżycia (ang. <i>area under the curve</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criteria</i> )
BR	Schemat chemioterapii bendamustyna + rytuksymab
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's Tyrosine Kinase</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
DRC	Schemat chemioterapii deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i> )
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i> )
MAIC	Rodzaj porównania pośredniego (ang. <i>matching adjusted indirect comparisons</i> )
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> )
WM	Makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström's macroglobulinemia</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
PICO	Schemat analizy PICO (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
■	■
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i> )
VGPR	Bardzo dobry odsetek odpowiedzi częściowych (ang. <i>very good partial response rate</i> )

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji zanubrutynibu (Brukinsa®) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ang. *Waldenström's macroglobulinemia*, WM) u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma obejmować [REDACTED]

[REDACTED] Terapię zanubrutynibem porównano z terapią ibrutynibem, schematem chemioimmunoterapii BR oraz schematem chemioimmunoterapii DRC. Ibrutynib nie jest w Polsce refundowany, [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto ibrutynib jest wskazywany w międzynarodowych wytycznych klinicznych jako właściwa terapia dla populacji pacjentów objętych wnioskowym wskazaniem oraz jest stosowany i finansowany przez zaawansowane systemy opieki zdrowotnej innych państw. Stąd też podjęto decyzję o uwzględnieniu ibrutynibu jako komparatora w analizie (pomimo iż od 2021 r. nie może być zastosowany w ramach RDTL dla nowo zdiagnozowanych pacjentów). Pozostałe schematy chemioimmunoterapii to najczęściej wskazywane w wytycznych klinicznych i najczęściej stosowane spośród schematów leczenia WM chemioimmunoterapią (APD 2022).

## Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model Markova dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową zanubrutynibu (Brukinsa®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania ibrutynibu, schematu chemioimmunoterapii BR oraz schematu chemioimmunoterapii DRC.

Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Parametry określające charakterystykę populacji (średni wiek, proporcja kobiet, średnia powierzchnia ciała) uzyskano z badania ASPEN (Tam 2020), tj. randomizowanego, otwartego badania III fazy bezpośrednio porównującego zanubrutynib z ibrutynibem w populacji pacjentów z WM. Badanie to było również źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych PFS i OS, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu (metoda obliczania pola pod krzywą, AUC). Czas leczenia zanubrutynibem i ibrutynibem szacowano z kolei na podstawie przebiegów krzywych TTD. Ze względu na dożywoćni horyzont analizy ekonomicznej krzywe PFS, OS i TTD musiały być ekstrapolowane ponad zakres czasu obserwacji w badaniu klinicznym. W tym celu przeprowadzono dla każdego porównania (zanubrutynib vs. ibrutynib, vs. BR, vs. DRC) procedurę dopasowania modelowanych rozkładów do krzywych uzyskanych z danych klinicznych. W przypadku ibrutynibu było to badanie ASPEN, w przypadku schematów chemioimmunoterapii BR i DRC były to wyniki porównania pośredniego MAIC przeprowadzonego przez autorów modelu. Analiza MAIC związana jest z ograniczeniami dotyczącymi różnic w uwzględnianych subpopulacjach pacjentów (pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci w kolejnych liniach leczenia). Do badania ASPEN włączono obie te wspomniane grupy chorych. Zestawienie jednak populacji z ASPEN z populacją wcześniej nieleczoną (jak w przypadku porównania z DRC) może faworyzować leczenie komparatorem z uwagi na lepsze rokowania pacjentów wcześniej nieleczonych. Z kolei porównanie z BR udało się przeprowadzić w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych, a wyniki wskazały na istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS i OS po terapii zanubrutynibem. Uwzględniając powyższe ograniczenia oraz z uwagi na fakt braku dostępnych wyników z porównań bezpośrednich uznano, że to analiza MAIC będzie stanowiła solidną podstawę do przeprowadzenia klinicznego porównania z pozostałymi komparatorami.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy. Niepewność związana z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

Wykonano przegląd użyteczności. Ostatecznie do modelu zaimplementowano wartość użyteczności stanu „przed progresją” oszacowaną na podstawie pomiarów EQ-5D-5L zbieranych w czasie trwania badania ASPEN. Założono, że użyteczność stanu „po progresji” będzie zmniejszona w stosunku do stanu przed progresją o 0,100.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

## Wyniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Wnioski

[Redacted]

[Redacted] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zanubrutynibu (Brukinsa®) umożliwi leczenie pacjentów lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu, ograniczy stosowanie leków *off label* oraz zapewni chorym dostęp do innowacyjnej, bardziej skutecznej i powszechnie stosowanej i finansowanej przez większość zaawansowanych systemów opieki zdrowotnej technologii medycznej w porównaniu z aktualnym w Polsce standardem leczenia w postaci chemioimmunoterapii.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji zanubrutynibu (Brukinsa®) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (WM) u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma obejmować [REDACTED]

[REDACTED]. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Brukinsa® (zanubrutynib), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma kwalifikujących się do programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma obejmować [REDACTED]

Szczegółowe informacje dotyczące zanubrutynibu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame względem wskazania rejestracyjnego zanubrutynibu ujętego w ChPL Brukinsa®. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru wszystkich trzech komparatorów (ibrutynib, schemat BR oraz schemat DRC) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia, w którym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, monitorowania leczenia, działań niepożądanych) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia. Podstawą parametrów klinicznych w modelu dla porównania z ibrutynibem było randomizowane badanie ASPEN, natomiast dla porównania ze schematami BR i DRC wykorzystano wyniki z analizy porównania pośredniego.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli [REDACTED]
Interwencja	Zanubrutynib (Brukinsa®)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrutynib,</li> <li>Schemat chemioterapii BR (bendamustyna + rytuksymab),</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Schemat chemioterapii DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid).</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li><li>• Koszt leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li></ul>

## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu zostały ocenione w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy (ASPEN) bezpośrednio porównującym zanubrutynib z drugim inhibitorem BTK pierwszej generacji, ibrutynibem. Wyniki badania ASPEN wskazują na porównywalną skuteczność zanubrutynibu z ibrutynibem oraz większą korzyść z jego stosowania wpływającą na poprawę jakości życia i wyników bezpieczeństwa. Pacjenci leczeni zanubrutynibem wykazywali wysoki wynik trwałej odpowiedzi z wcześniejszym osiągnięciem VGPR (ang. *very good partial response rate*) i zmniejszeniem stężenia przeciwciał IgM w porównaniu z ibrutynibem (Tam 2020).

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania zanubrutynibu z BR i DRC konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (ang. *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC). [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). Nie zidentyfikowano znaczących kosztów po stronie pacjenta (koszty leczenia działań niepożądanych). W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ.

### 2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć. W populacji badania ASPEN, będącego podstawowym źródłem parametrów klinicznych w analizie, średni wiek w populacji wynosił [REDACTED], stąd zaimplementowano horyzont 30-letni (do 100 lat) (Tam 2020). Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 28 dni, uwzględniając schemat dawkowania zanubrutynibu.

## 2.4 Populacja

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zanubrutynibu (Brukinsa®) jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym określonym w ChPL (ChPL Brukinsa®) w zakresie wszystkich wskazanych w niej populacji pacjentów.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma kwalifikujący się do programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma [REDACTED]

[REDACTED]. Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania ASPEN (populacja ITT).

[REDACTED] Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji.

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Średni wiek (lata)	[REDACTED]	[REDACTED]
Proporcja kobiet (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon), którego ogólną charakterystykę zaprezentowano na Ryc. 1.

W modelu przeżycia zakłada się, że każdy pacjent może znajdować się w następujących, wzajemnie wykluczających się stanach zdrowia przez całe życie. Są to: stan przed progresją, po progresji oraz zgon. Prawdopodobieństwa przejścia do poszczególnych stanów określone są na podstawie wyników przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) z danych klinicznych i obliczeń pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under the curve*, AUC). Prawdopodobieństwa te w każdym czasie sumują się do 100%.

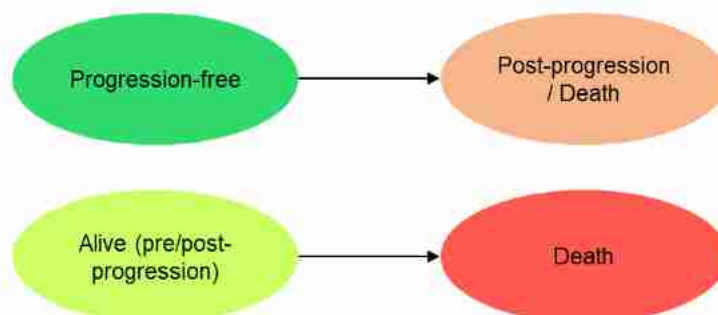
Stan przed progresją obejmuje pacjentów, u których nie nastąpiła jeszcze progresja podczas leczenia podstawowego. Stan po progresji odzwierciedla odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji, ale pozostają przy życiu.

Na początku wszyscy pacjenci znajdują się w stanie przed progresją. W miarę upływu czasu coraz większa kohorta doświadcza progresji choroby i śmiertelności. Wszyscy pacjenci

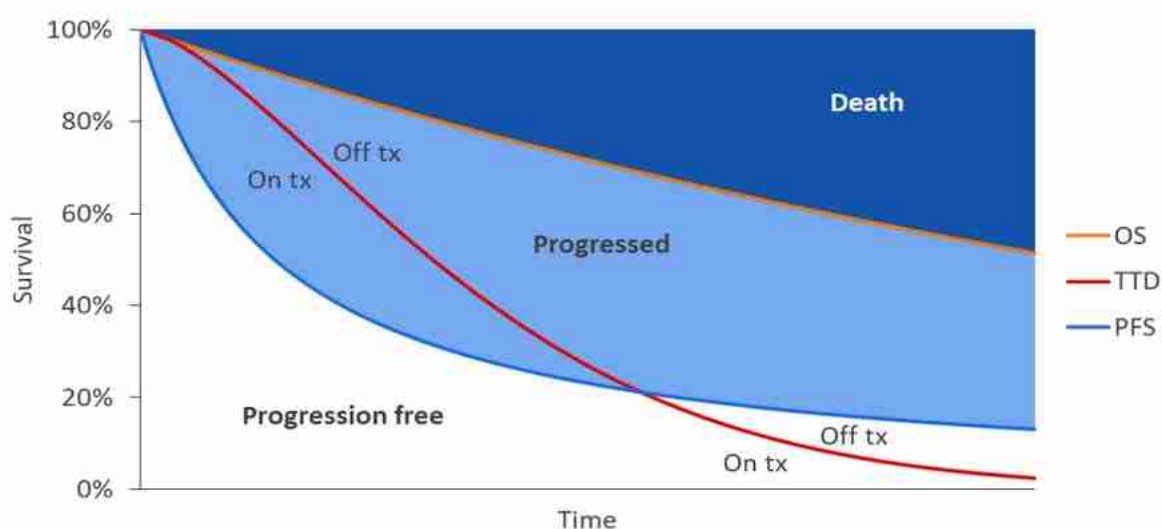
(zarówno przed progresją, jak i po progresji) są zagrożeni śmiertelnością. Proporcje pacjentów w określonych stanach zdrowia w każdym modelowanym cyklu są wykorzystywane do oszacowań kosztów, lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Krzywe PFS oraz OS zostały skorygowane poprzez uwzględnienie śmiertelności ogólnej w populacji, w taki sposób, aby współczynnik śmiertelności populacji w modelu w dowolnym czasie nie był niższy niż współczynnik śmiertelności ogólnej, określonej według tablic trwania życia. Schematycznie określone prawdopodobieństwa przejść w modelu zaprezentowano na Ryc. 2.

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu.



Ryc. 2. Określenie prawdopodobieństwa przejść w modelu.



## 2.6 Komparator

Komparatorami w analizie ekonomicznej są ibrutynib i dwa schematy chemioimmunoterapii: bendamustyna + rytuksymab (BR) oraz deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid (DRC). Ibrutynib nie jest refundowany we wskazaniu makroglobulinemii Waldenströma, jednak są pacjenci, których leczenie ibrutynibem WM jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowane ze środków publicznych w ramach RDTL (2022.104986.PRBA). Ibrutynib, zgodnie z najnowszym komunikatem MZ (RDTL 2022), jest na liście leków, dla których wykluczono możliwość zastosowania finansowania poprzez RDTL, jednak są jeszcze pacjenci, którzy

rozpoczęli leczenie wcześniej, jest ono kontynuowane i refundowane obecnie. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, refundowana technologia opcjonalna jest to technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Na podstawie więc danych uzyskanych z NFZ potwierdzających finansowanie ibrutynibu we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma w ramach RDTL należy uznać, że ibrutynib wypełnia definicję ustawową uznania go za komparator w przedmiotowej analizie. Finansowanie tej technologii w ramach RDTL jest zgodnie z art.15 ust 2 pkt 17a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, świadczeniem gwarantowanym, co oznacza, że jest refundowane obecnie w tym schorzeniu przez NFZ. Stąd też podjęto decyzję o uwzględnieniu ibrutynibu jako komparatora w analizie. W zestawieniu schematów chemioterapii refundowanych w leczeniu WM znajduje się 20 substancji czynnych. Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują na preferowane schematy leczenia, wśród których najczęściej wymienia się schematy BR oraz DRC. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

## 2.7 Parametry kliniczne

### 2.7.1 Modelowanie krzywych PFS, OS oraz TTD

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu (przed progresją, po progresji, zgon) szacowano poprzez metodę obliczania pola pod krzywą przeżycia (ang. *are under the curve*, AUC) wykorzystując krzywe PFS i OS z badania klinicznego ASPEN. Z kolei szacując koszty zużycia leków (zanubrutynib, ibrutynib) posłużono się krzywą TTD (czas do zakończenia leczenia, ang. *time to discontinuation*).

Ze względu na dożywotni horyzont analizy ekonomicznej krzywe PFS, OS i TTD musiały być ekstrapolowane ponad zakres czasu obserwacji w badaniu klinicznym. W tym celu przeprowadzono dla każdego porównania (zanubrutynib vs. ibrutynib, vs. BR, vs. DRC) procedurę dopasowania modelowanych rozkładów do krzywych uzyskanych z danych klinicznych.

W pierwszym kroku testowano założenie o proporcjonalności hazardu dla interwencji i komparatora wykorzystując analizę liniowości zlogarytmowanych krzywych hazardu. W ten sposób ustalono, czy zasadne jest w przypadku każdorazowego porównania i każdej krzywej (PFS, OS, TTD) zastosowanie modelu proporcjonalnego, w którym przynależność do danej grupy leczenia będzie wartością zmienną objaśniającą w modelu (kowariancji, ang. *covariates*). Jeśli nie, wówczas należałoby zastosować dopasowane modele parametryczne oddzielnie dla każdej grupy leczenia.

W drugim kroku określono parametry dopasowania dla potencjalnych sześciu modeli parametrycznych (rozkład wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma).

Ostatni krok polegał na wybraniu najbardziej prawdopodobnego modelu dopasowania w oparciu o ocenę odpowiednich kryteriów dopasowania, na które składały się: ocena

walidacji wewnętrznej PFS, OS i TTD, w tym ocena kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike information criteria*, AIC) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego (ang. *Bayesian information criteria*, BIC), a także ocena wizualna modeli. Uwzględniając dodatkowo niepewność krzywych przeżycia z badania klinicznego, oceniono stabilność struktury modelu wykorzystując walidację zewnętrzną:

- dla krzywej OS na podstawie opublikowanych szacunków i opinii ekspertów klinicznych dotyczących klinicznej wiarygodności ekstrapolowanych krzywych przeżycia i hazardu;
- dla krzywych PFS i TTD na podstawie zgodności między PFS i TTD w rozkładzie parametrycznym uwzględniając fakt, że często progresja choroby będzie skutkowałą przerwaniem leczenia.

Analizę modelowania i dopasowania krzywych PFS, OS i TTD przeprowadzili autorzy modelu wykorzystując pakiet *flexsurv* w języku R. Wyniki dopasowania poszczególnych krzywych przedstawiono w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, a w kolejnych rozdziałach szczegółowo opisano proces dopasowywania.

**Tab. 3. Podsumowanie założeń dopasowania modeli do krzywych przeżycia dla porównania zanubrutynib vs. ibrutynib.**

Rodzaj krzywej	Model	Uzasadnienie
OS	Model wykładniczy	a. względnie równoległe wykresy logarytmiczne hazardów dla obu rodzajów leczenia b. wiarygodne klinicznie wartości średniego OS dla obu rodzajów leczenia c. wiarygodne klinicznie krzywe hazardu dla obu rodzajów leczenia d. najniższy wynik BIC
PFS	Model wykładniczy	a. względnie równoległe wykresy logarytmiczne hazardów dla obu rodzajów leczenia b. najniższy wynik BIC c. zbieżność w modelach PFS i TTD
TTD	Model wykładniczy	a. względnie równoległe wykresy logarytmiczne hazardów dla obu rodzajów leczenia b. najniższy wynik BIC c. zbieżność w modelach TTD i PFS

Tab. 4. Podsumowanie założeń dopasowania modeli do krzywych przeżycia dla porównania zanubrutynib vs. BR.

Rodzaj krzywej	Model	Uzasadnienie
OS	Zanubrutynib: model wykładniczy BR: model Weibulla	a. wiarygodne klinicznie wartości średniego OS dla obu rodzajów leczenia b. wiarygodna klinicznie krzywa hazardu dla BR
PFS	Model wykładniczy	a. względnie równoległe wykresy logarytmiczne hazardów dla obu rodzajów leczenia b. najniższy wynik BIC c. zbieżność w modelach PFS i TTD dla zanubrutynibu
TTD	Zanubrutynib: model wykładniczy BR: brak	a. najniższy wynik BIC b. zbieżność w modelach TTD i PFS dla zanubrutynibu

Tab. 5. Podsumowanie założeń dopasowania modeli do krzywych przeżycia dla porównania zanubrutynib vs. DRC.

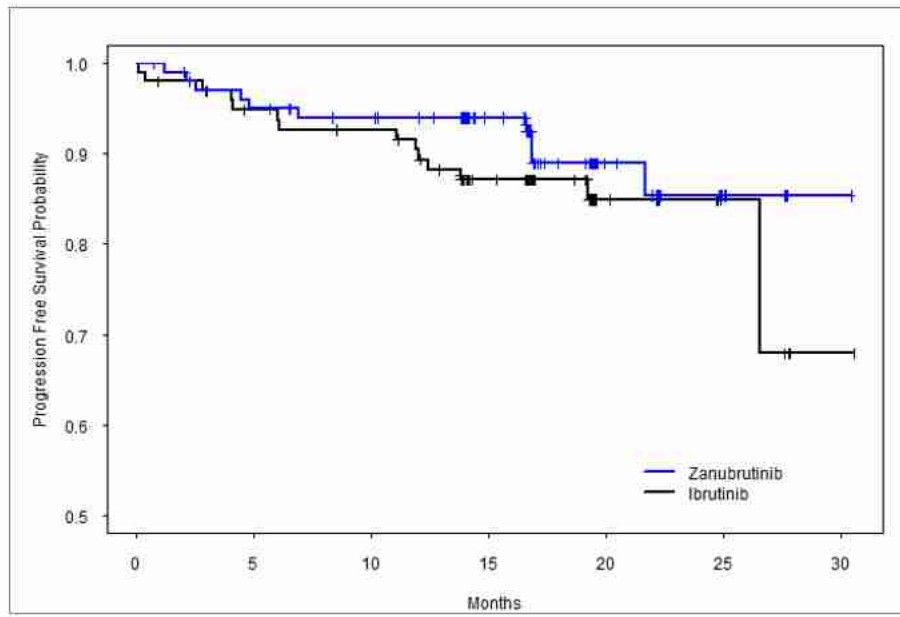
Rodzaj krzywej	Model	Uzasadnienie
OS	Model gamma	a. wiarygodne klinicznie wartości średniego OS dla obu rodzajów leczenia b. wiarygodne klinicznie krzywe hazardu dla obu rodzajów leczenia c. drugi najniższy wynik BIC
PFS	Model wykładniczy	a. najniższy wynik BIC b. zbieżność w modelach PFS i TTD
TTD	Zanubrutynib: model wykładniczy DRC: brak	a. najniższy wynik BIC b. zbieżność w modelach TTD i PFS

### 2.7.1.1 Porównanie vs. ibrutynib

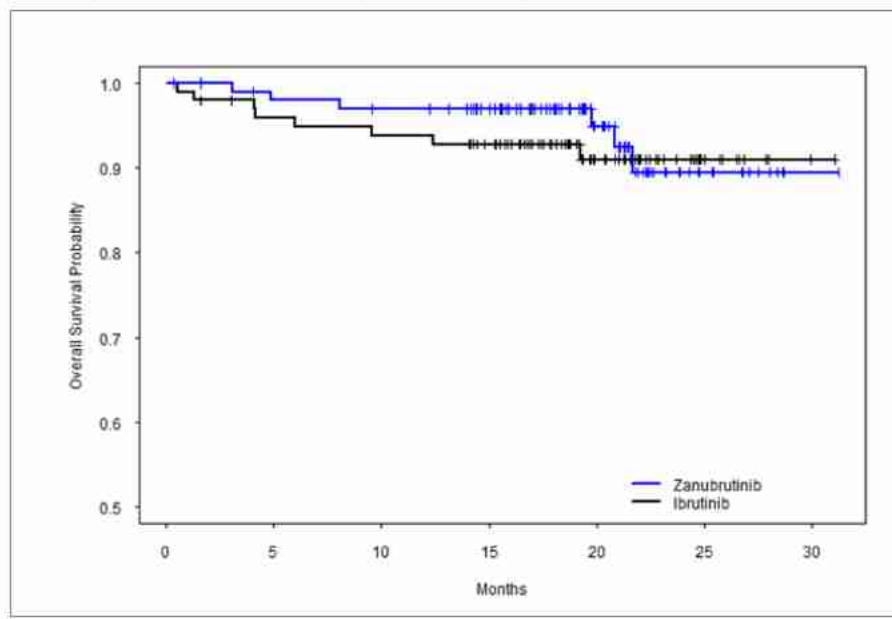
W ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem wykorzystano dane z badania klinicznego ASPEN bezpośrednio porównującego obie interwencje.

Na poniższych rycinach przedstawiono przebieg krzywych Kaplana-Meiera dotyczących PFS, OS oraz TTD.

Ryc. 3. Krzywa PFS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.

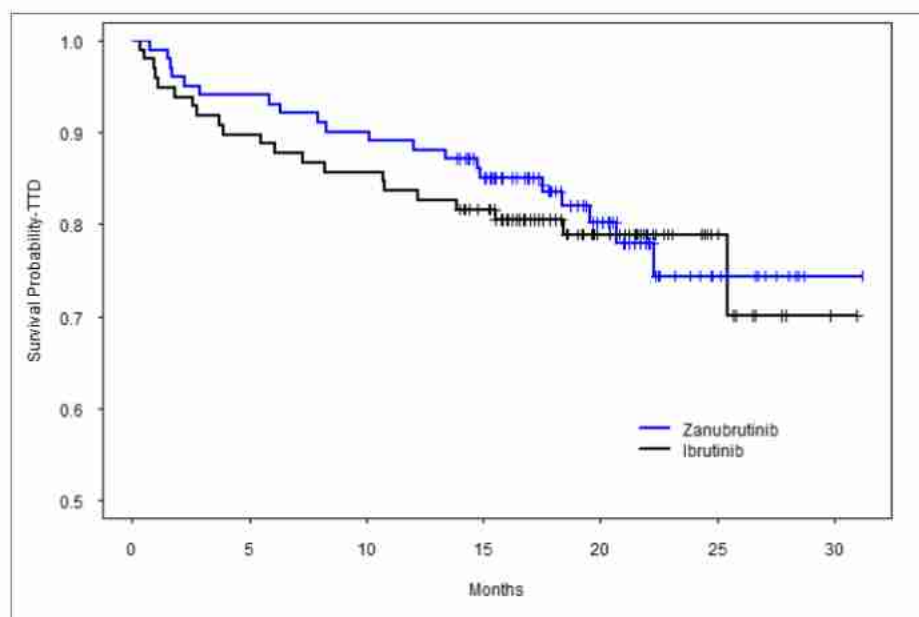


Ryc. 4. Krzywa OS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.



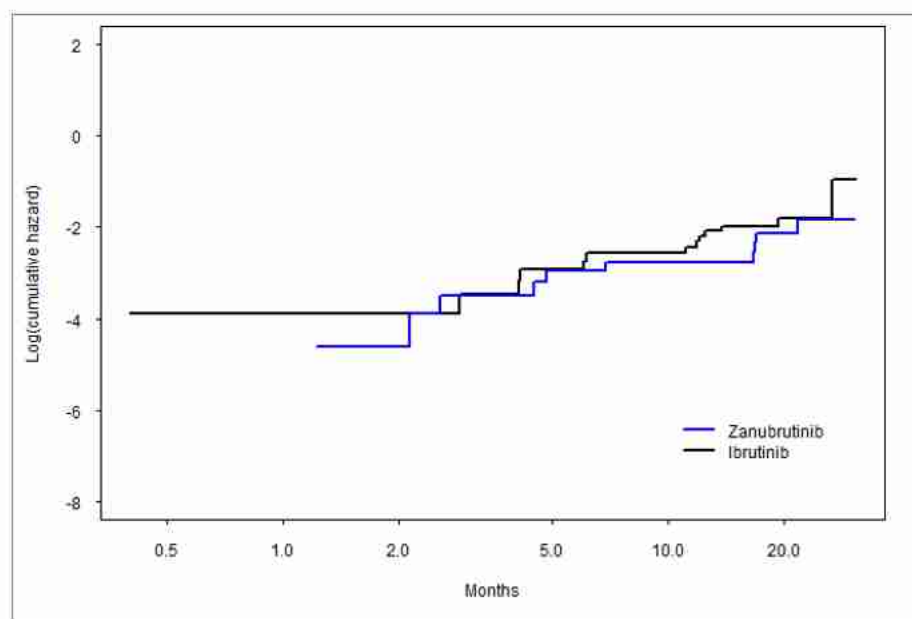


Ryc. 5. Krzywa TTD porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.

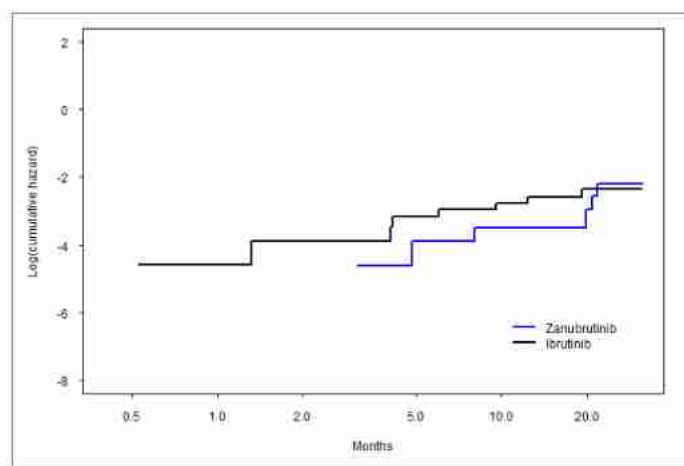


W pierwszym kroku modelowania krzywych oceniono założenie o proporcjonalności hazardu dla interwencji i komparatora wykorzystując analizę liniowości zlogarytmowanych krzywych hazardu. Analiza wizualna wykresów (Ryc. 6 - Ryc. 8) wskazuje na cechy liniowości, zatem przyjęto, że możliwe jest zastosowanie modelu proporcjonalnego, w którym przynależność do danej grupy leczenia będzie wartością zmiennej objaśniającej w modelu. Przetestowano następnie sześć rozkładów parametrycznych.

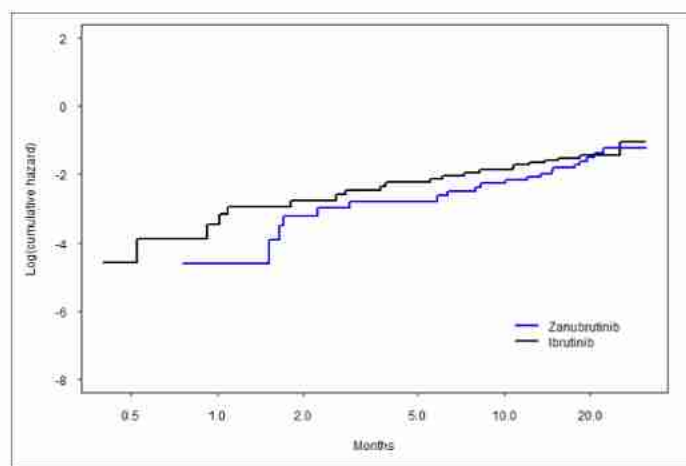
Ryc. 6. Wykres zlogarytmowanego hazardu vs zlogarytmowany czas dla PFS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.



Ryc. 7. Wykres zlogarytmowanego hazardu vs zlogarytmowany czas dla OS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.



Ryc. 8. Wykres zlogarytmowanego hazardu vs zlogarytmowany czas dla TTD porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.



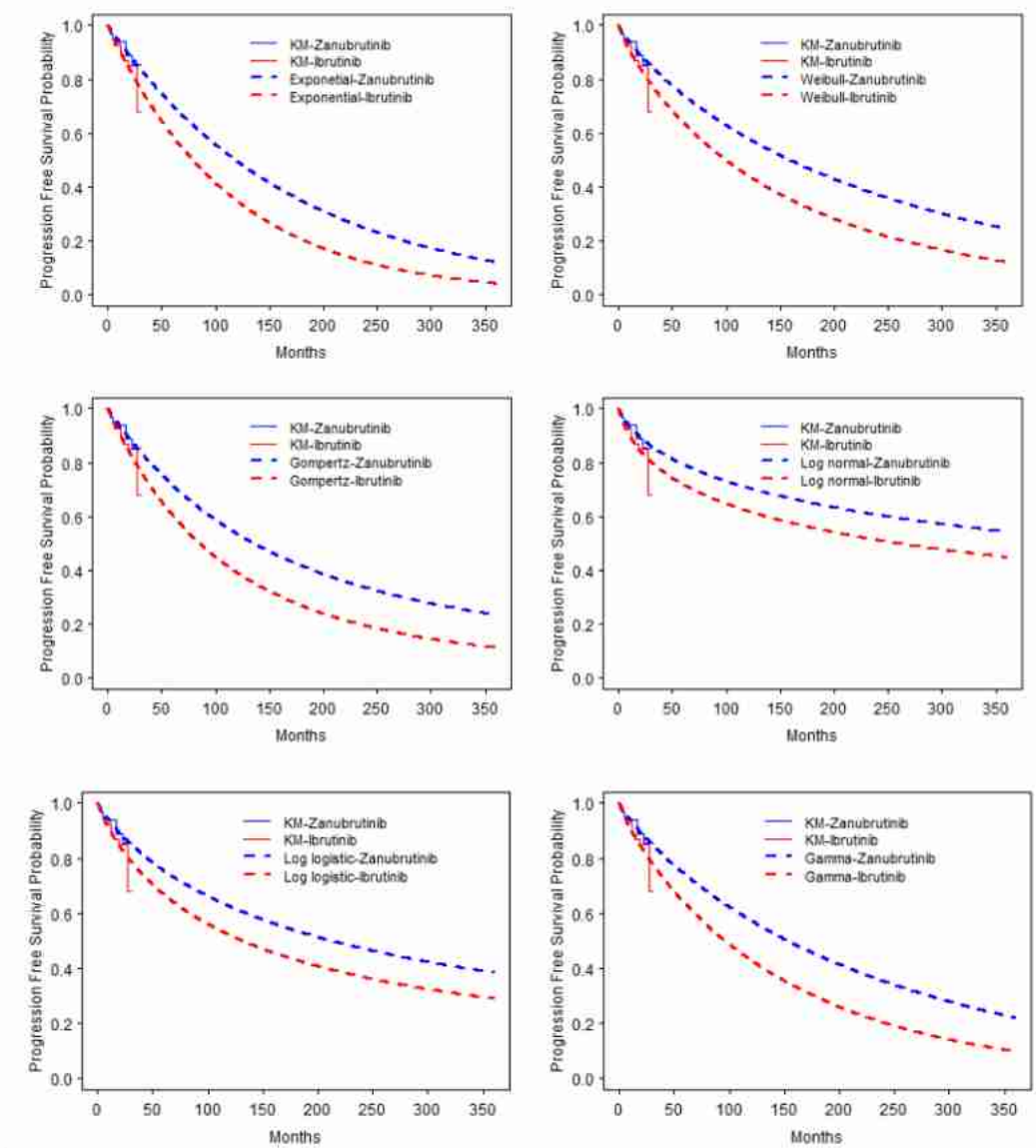
Dopasowanie rozkładów oceniano według kryteriów AIC i BIC a zestawienie wyników przedstawiono w Tab. 6. Na poniższych rycinach przedstawiono również wizualne dopasowanie ocenianych rozkładów. Statystyki wskazują, że najlepsze dopasowanie dla krzywych PFS oraz OS zapewniał model wykładniczy. W przypadku krzywej TTD model log-normalny wiązał się z najniższym wynikiem AIC, podczas gdy model wykładniczy z najniższym wynikiem BIC. Przyjmując te wyniki oraz analizując wizualne dopasowanie rozkładów (Ryc. 9 - Ryc. 11) przyjęto, że model wykładniczy będzie zapewniał najlepsze dopasowanie do krzywych PFS, OS i TTD.

Tab. 6. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS, OS, TTD dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.

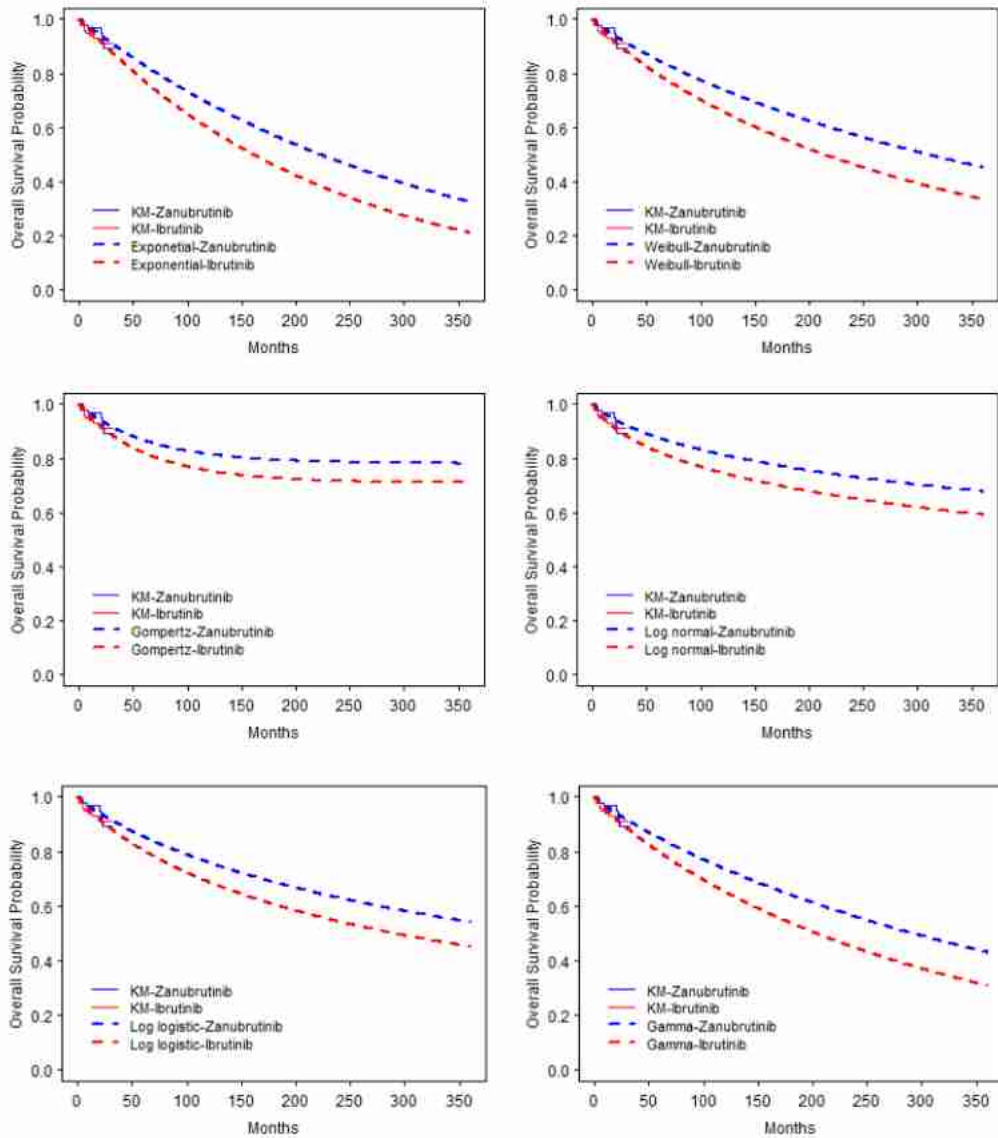
Rodzaj modelu	PFS		OS		TTD	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	287,3301	293,9367	188,4036	195,0102	451,5023	458,0889

Rodzaj modelu	PFS		OS		TTD	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	288,7399	298,6499	190,1483	200,0582	450,5965	460,4764
Gompertza	289,325	299,2349	190,2833	200,1932	451,3171	461,1970
Log-normalny	290,0743	299,9842	189,6234	199,5333	<b>449,0224</b>	458,9023
Log-logistyczny	288,9623	298,8722	190,1086	200,0185	450,4005	460,2805
Gamma	288,6889	298,5988	190,1614	200,0713	450,7217	460,6016

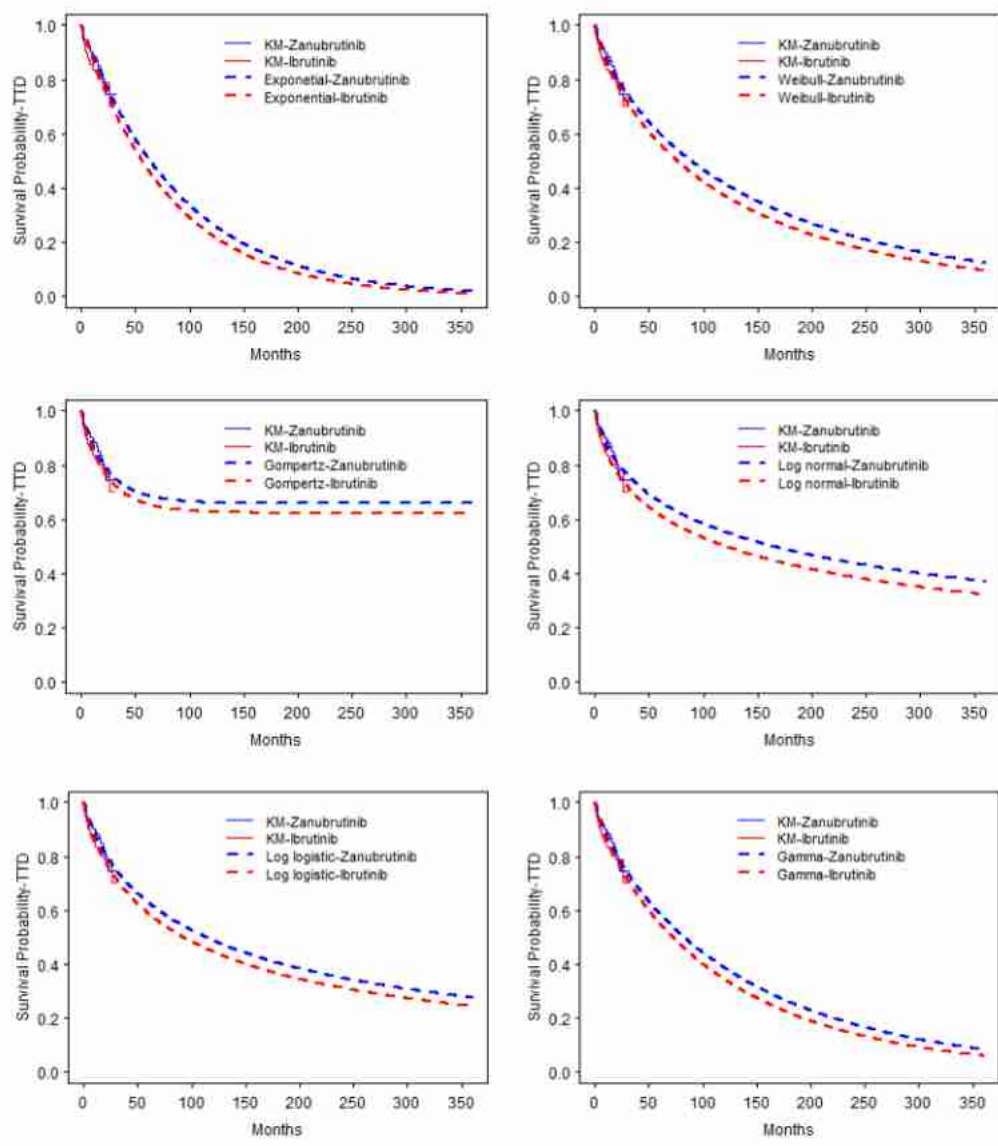
Ryc. 9. Wizualne dopasowanie rozkładów do krzywych PFS dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.



Ryc. 10. Wizualne dopasowanie rozkładów do krzywych OS dla porównania zanubrutynibu z ibrutinibem.



Ryc. 11. Wizualne dopasowanie rozkładów do krzywych TTD dla porównania zanubrutynibu z ibrutinibem.



### 2.7.1.2 Porównanie vs. BR

W ramach porównania zanubrutynibu ze schematem chemioterapii BR wykorzystano dane z porównania pośredniego MAIC przeprowadzonego przez autorów modelu.

Na poniższych rycinach przedstawiono przebieg krzywych Kaplana-Meiera dotyczących PFS, OS oraz TTD.

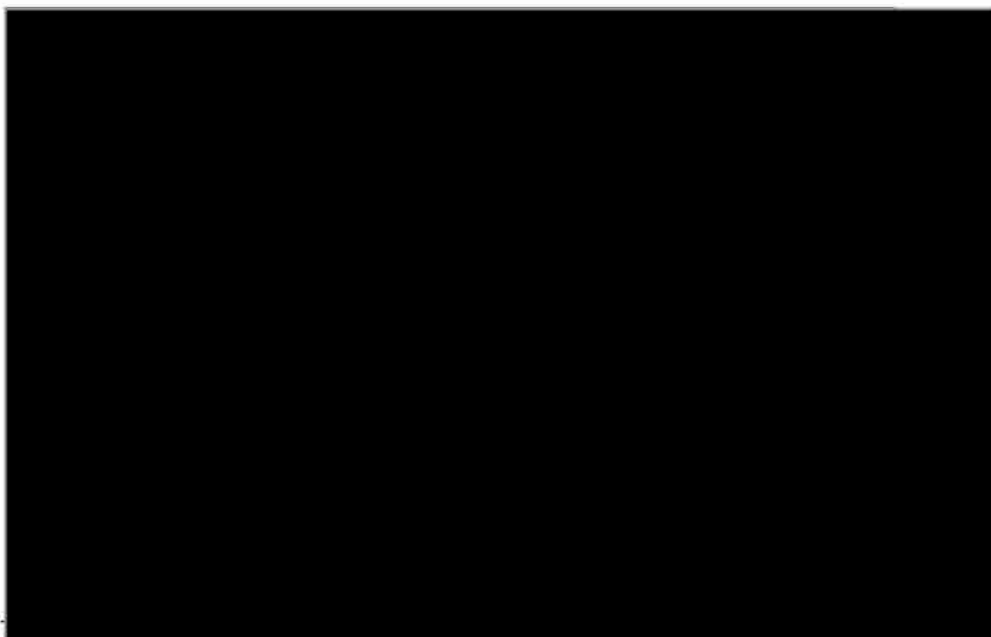
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

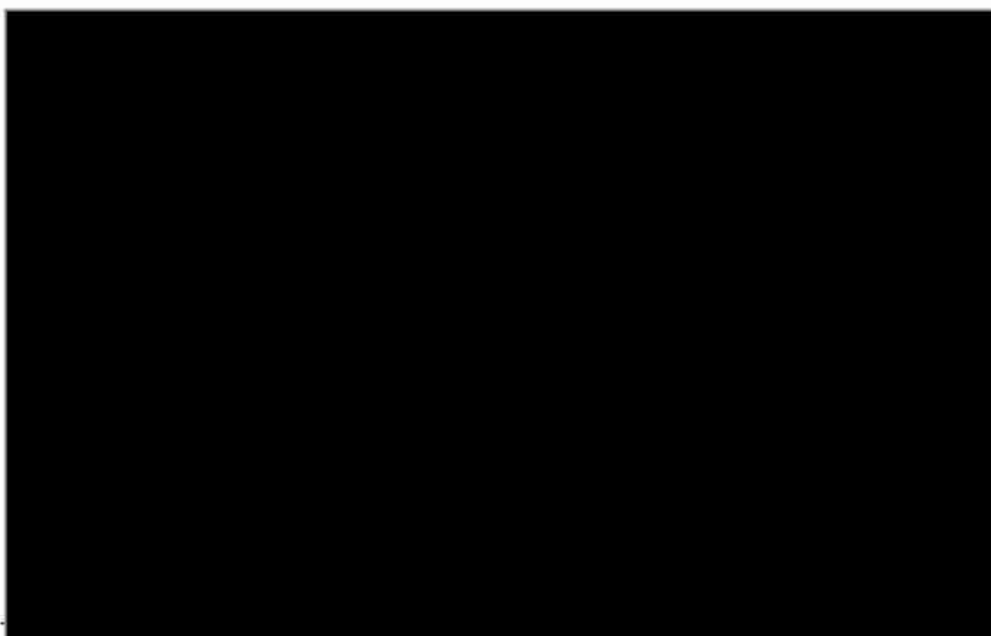
[Redacted text block]

[REDACTED]



W pierwszym kroku modelowania krzywych oceniono założenie o proporcjonalności hazardu dla interwencji i komparatora wykorzystując analizę liniowości zlogarytmowanych krzywych hazardu. Analiza wizualna wykresów ([REDACTED] - [REDACTED]) wskazuje na cechy liniowości, jednak przebiegi nie są jednoznaczne, zatem zdecydowano się przetestować zarówno zastosowanie modelu proporcjonalnego, jak i modeli niezależnych dla przebiegów krzywych interwencji i komparatora.

[REDACTED]





Dopasowanie rozkładów oceniano według kryteriów AIC i BIC a zestawienie wyników przedstawiono w Tab. 7 - Tab. 9. Na poniższych rycinach przedstawiono również wizualne dopasowanie ocenianych rozkładów ( - ). Statystyki wskazują, że najlepsze dopasowanie dla krzywych PFS oraz OS zapewniał proporcjonalny model wykładniczy. W przypadku przebiegu krzywej OS eksperci kliniczni wskazali jednak, że tylko modele Weibulla i gamma wiązały się z monotonicznie rosnącym hazardem, a średnie OS modelu Weibulla uznano za najbardziej prawdopodobne klinicznie dla ramienia BR.

Ze względu na brak danych nie modelowano przebiegu TTD dla BR, natomiast przebieg TTD niezależnego modelu dla zanubrutynibu najlepiej dopasowano modelem wykładniczym.

Tab. 7. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS w modelach proporcjonalnych zależnych dla porównania zanubrutynibu z BR.

Rodzaj modelu	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	319,9306	326,2372	214,958	221,2645
Weibulla	321,6424	331,1023	216,5503	226,0102
Gompertza	321,7928	331,2527	216,9339	226,3938
Log-normalny	319,6137	329,0736	214,7721	224,232
Log-logistyczny	320,2805	329,7404	215,6709	225,1307
Gamma	321,4416	330,9015	216,342	225,8018



Tab. 8. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS, OS, TTD modeli niezależnych (zanubrutynib).

Rodzaj modelu	PFS		OS		TTD	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	93,6496	96,2746	54,3376	56,9625	158,1731	160,7882
Weibulla	95,0814	100,3314	53,9783	59,2282	160,1718	165,4021
Gompertza	94,8568	100,1068	<b>52,9838</b>	58,2337	160,137	165,3673
Log-normalny	95,2009	100,4509	54,7364	59,9863	160,6246	165,8548
Log-logistyczny	95,1662	100,4162	54,0568	59,3068	160,3039	165,5342
Gamma	95,1084	100,3583	54,2072	59,4571	160,1701	165,4004

Tab. 9. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS modeli niezależnych (BR).

Rodzaj modelu	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	226,281	228,5436	160,6204	162,8831
Weibulla	228,2315	232,7569	162,6073	167,1327
Gompertza	227,7723	232,2976	162,1063	166,6317
Log-normalny	226,3579	230,8833	161,4533	165,9787
Log-logistyczny	227,0411	231,5664	162,0177	166,543
Gamma	228,1377	232,6631	162,5711	167,0965

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

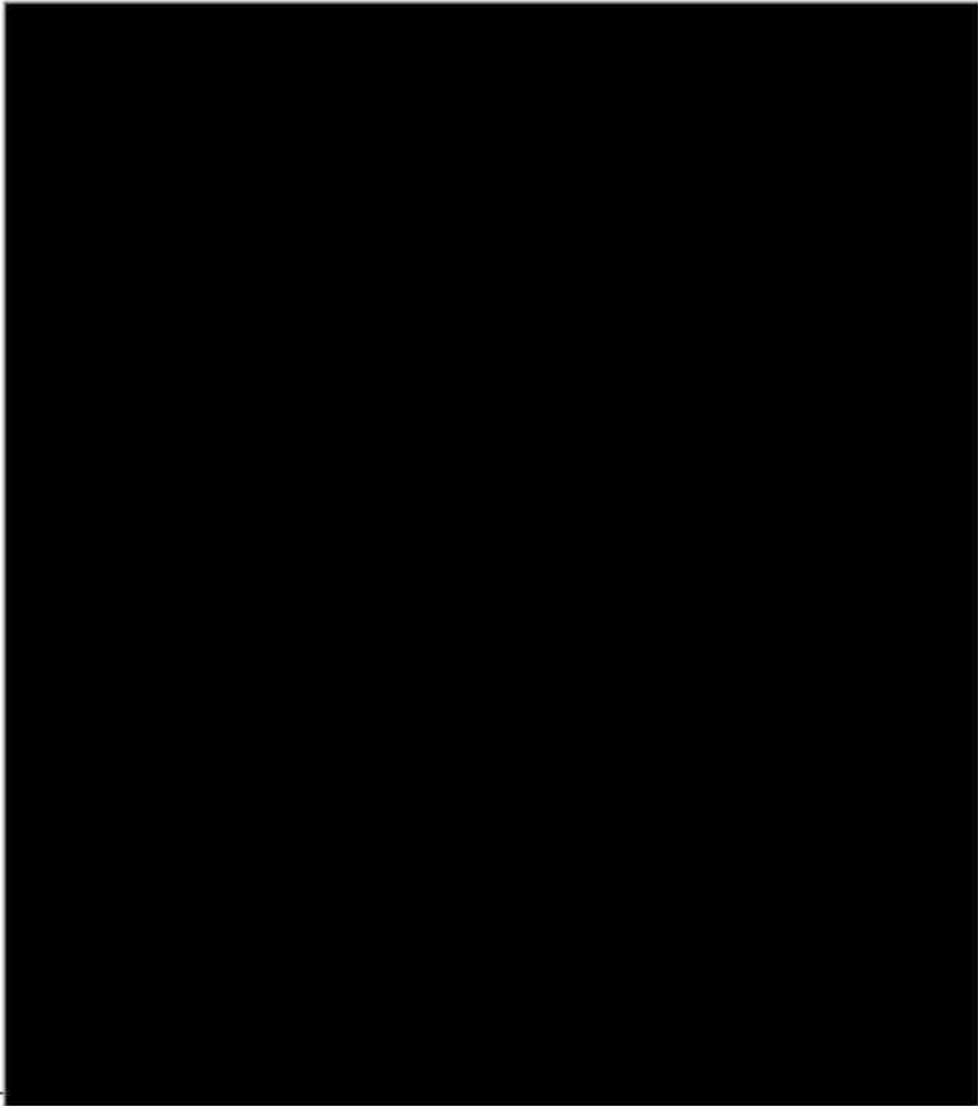
[Redacted text block]

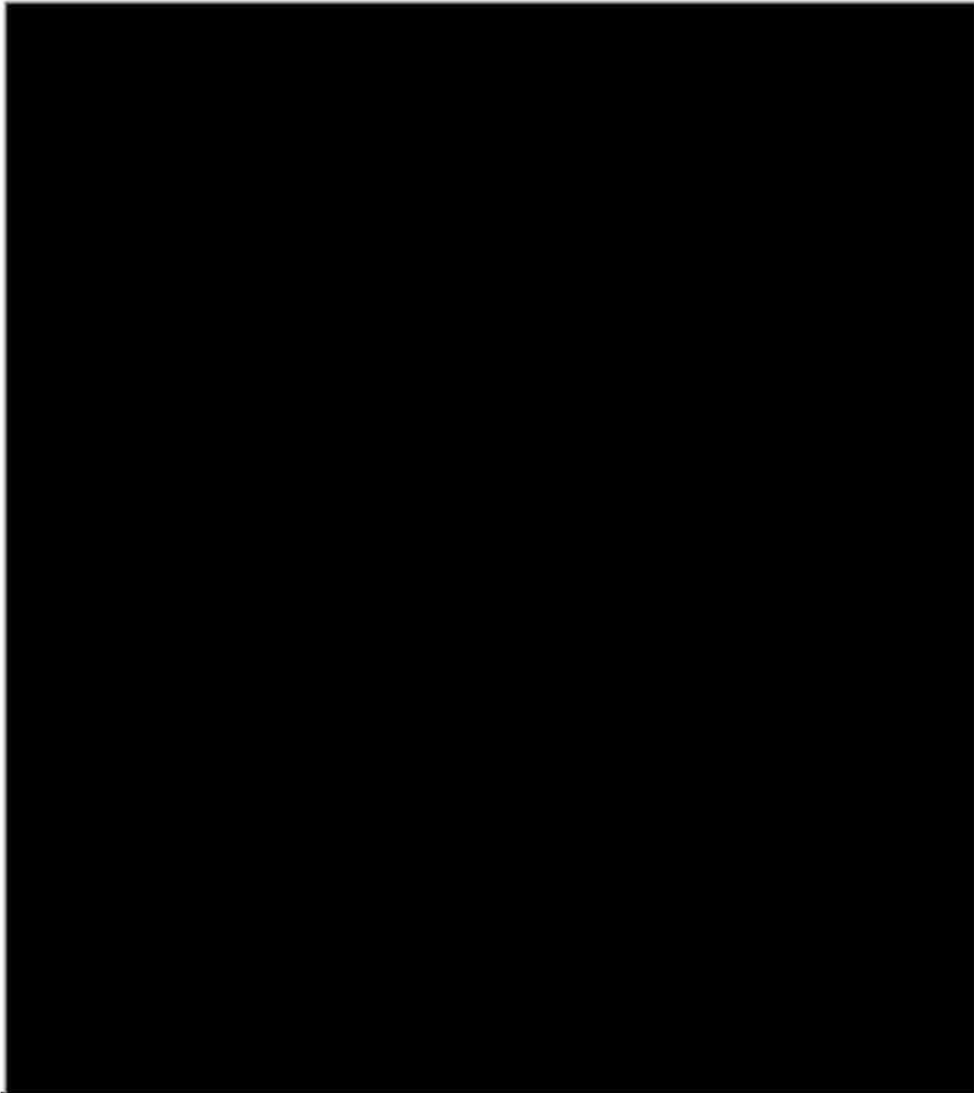
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]







### **2.7.1.3 Porównanie vs. DRC**

W ramach porównania zanubrutynibu ze schematem chemioterapii DRC wykorzystano dane z porównania pośredniego MAIC przeprowadzonego przez autorów modelu.

Na poniższych rycinach przedstawiono przebieg krzywych Kaplana-Meiera dotyczących PFS, OS oraz TTD.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

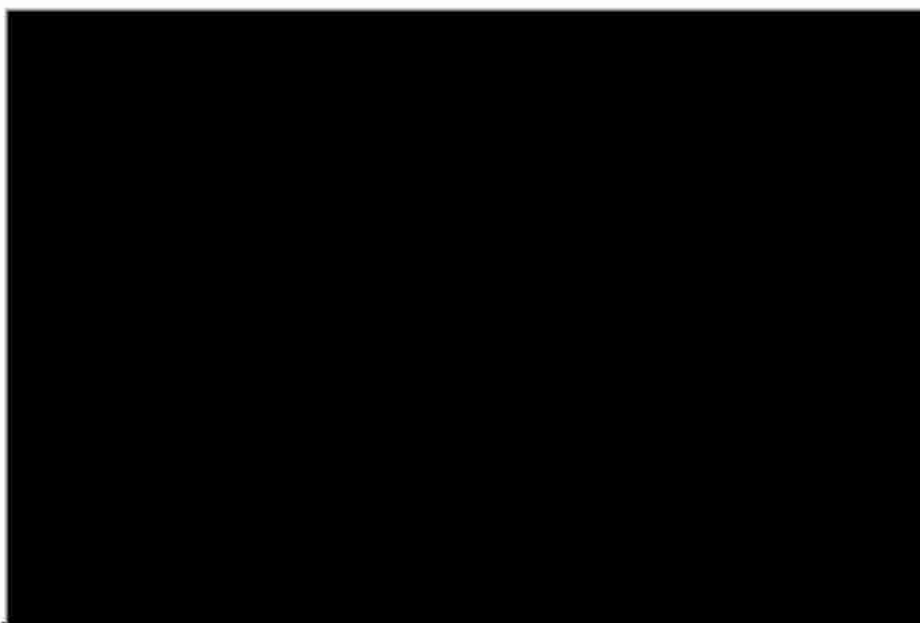


[REDACTED]



W pierwszym kroku modelowania krzywych oceniono założenie o proporcjonalności hazardu dla interwencji i komparatora wykorzystując analizę liniowości zlogarytmowanych krzywych hazardu. Analiza wizualna wykresów ([REDACTED] - [REDACTED]) wskazuje na cechy liniowości, jednak przebiegi nie są jednoznaczne, zatem zdecydowano się przetestować zarówno zastosowanie modelu proporcjonalnego, jak i modeli niezależnych dla przebiegów krzywych interwencji i komparatora.

[REDACTED]





Dopasowanie rozkładów oceniano według kryteriów AIC i BIC a zestawienie wyników przedstawiono w Tab. 10 - Tab. 12. Na poniższych rycinach przedstawiono również wizualne dopasowanie ocenianych rozkładów (■ - ■).

Statystyki wskazują, że najlepsze dopasowanie dla krzywych PFS oraz OS zapewniał proporcjonalny model wykładniczy. W przypadku przebiegu krzywej OS eksperci kliniczni wskazali jednak, że monotonicznie rosnący hazard w przebiegu modelu gamma oraz średnie OS będą najbardziej prawdopodobne klinicznie dla ramienia DRC.

Ze względu na brak danych nie modelowano przebiegu TTD dla DRC, natomiast przebieg TTD niezależnego modelu dla zanubrutynibu najlepiej dopasowano modelem wykładniczym.

Tab. 10. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS w modelach proporcjonalnych zależnych dla porównania zanubrutynibu z DRC.

Rodzaj modelu	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	596,8489	603,167	471,5456	477,8637
Weibulla	598,4853	607,9624	473,1832	482,6603
Gompertza	597,5578	607,035	473,2694	482,7466
Log-normalny	601,1796	610,6567	474,1074	483,5846
Log-logistyczny	598,0461	607,5233	473,599	483,0761
Gamma	598,6163	608,0934	473,1537	482,6309

Tab. 11. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS, OS, TTD modeli niezależnych (zanubrutynib).

Rodzaj modelu	PFS		OS		TTD	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	82,9052	85,5302	54,7205	57,3455	123,3118	125,9269
Weibulla	84,0734	89,3234	56,7013	61,9513	124,6339	129,8642
Gompertza	82,4807	87,7306	56,171	61,421	124,4212	129,6514
Log-normalny	83,2995	88,5494	56,2143	61,4643	123,9416	129,1719
Log-logistyczny	83,9683	89,2183	56,6588	61,9087	124,5468	129,7771
Gamma	84,1372	89,3871	56,7083	61,9583	124,6795	129,9098

Tab. 12. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS modeli niezależnych (DRC).

Rodzaj modelu	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	513,9437	516,2204	416,8251	419,1018
Weibulla	515,8478	520,4011	418,3617	422,915
Gompertza	514,9402	519,4935	418,4837	423,0371
Log-normalny	515,409	519,9624	418,4984	423,0518
Log-logistyczny	514,1105	518,6639	418,5687	423,122
Gamma	515,9287	520,482	418,3081	422,8614

[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]

## 2.7.2 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3. stopnia), których częstość odnotowano u co najmniej 5% populacji w badaniach. Prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń, tożsame z częstością występowania oraz czas ich trwania zestawiono w Tab. 13.

## 2.7.3 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS).

Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

Tab. 13. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu ekonomicznym.

	Częstotliwość zdarzeń niepożądanych						Czas trwania [dni] <sup>a</sup>
	Zanubrutynib (N=101) <sup>a</sup>	Ibrutynib (N=98) <sup>a</sup>	Zanubrutynib (populacja dopasowana w MAIC, n <sub>ef</sub> =50) <sup>a</sup>	BR (N=71) <sup>b</sup>	Zanubrutynib (populacja dopasowana w MAIC, n <sub>ef</sub> =53) <sup>a</sup>	DRC (N=72) <sup>c</sup>	
Anemia	■	■	■	■	■	■	■
Nadciśnienie	■	■	■	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■	■	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■	■	■	■	■

n<sub>ef</sub> efektywna liczebność populacji;<sup>a</sup> Badanie ASPEN (*individual patient-level data*); <sup>b</sup> Tadeschi 2015; <sup>c</sup> Dimopoulos 2007; \*Założono konserwatywnie częstotliwość równą 0% dla nieraportowanych zdarzeń.



## 2.8 Koszty

### 2.8.1 Koszty zanubrutynibu

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie zanubrutynibu (Brukinsa®) w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2022).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje opakowanie preparatu Brukinsa®:

- 80 mg x 120 kapsułek twardych.

Wnioskowana cena zbytu netto zanubrutynibu (Brukinsa®) wynosi [REDACTED] (Tab. 14).

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

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zanubrutynib stosuje się w dawce 320 mg podawanej doustnie raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) lub dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg) (ChPL Brukinsa). Z uwagi na fakt, że są to kapsułki podawane doustnie, nie wliczono kosztów podania. W modelu założono intensywność dawki z badania ASPEN wynoszącą 97,6%, obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej (Tam 2020).

W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący zanubrutynib będą go stosowali zgodnie z przebiegiem modelu wykładniczego dopasowanego do danych o krzywej TTD (czasu do zakończenia leczenia) z badania ASPEN (por. Rozdz. 2.7.1). Krzywa ta powinna być zbieżna z krzywą PFS, gdyż progresja choroby wiązała się z przerwaniem dotychczas stosowanego leczenia.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

## 2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowego PL. Uwzględniono koszt kwalifikacji do PL oraz ryczałt roczny za diagnostykę i monitorowanie w PL.

Na podstawie harmonogramu monitorowania w zapisie proponowanego programu lekowego oceniono, że wizyty kontrolne będą odbywały się raz w miesiącu, tzn. 12 wizyt w ciągu roku. Z każdą wizytą związany jest pomiar parametrów krwi i badanie fizykalne. Założono, że koszt wizyt będzie uwzględniany w oszacowanym koszcie diagnostyki programu lekowego.

W kosztach programu dla 1. roku uwzględniono również koszt kwalifikacji do programu lekowego (Tab. 16).

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez wnioskodawcę programie lekowym (patrz BIA 2022). Zidentyfikowano łącznie 14 programów lekowych dotyczących leczenia onkologicznego w hematologii. Założono, że roczna wycena diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym będzie zbliżona do średniej wyceny diagnostyki rocznej odnalezionych PL dotyczących leczenia chłoniaków i szpiczaków (por. APD 2022). Założenie to oparto na podobieństwie klinicznym chorób; WM zaliczana jest do podtypu chłoniaków, a w przypadku szpiczaków występuje, podobnie jak w WM, nadprodukcja przeciwciał. Oszacowanie kosztu zestawiono w Tab. 17.

Tab. 16. Koszt kwalifikacji do programu lekowego (Zarządzenie 43/2022/DGL [Zał. 1]).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]†
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 17. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 43/2022/DGL [Zał.2]).

Kod	Nazwa	Koszt roczny [zł]
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego	3 350,00
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia chorych na pierwotne chłoniaki skórne T - komórkowe	2 943,00
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki CD30+	3 861,00
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe	2 528,50
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	3 302,67
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe - 1 rok terapii	3 990,00
5.08.08.0000116*	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe - 2 i kolejny rok terapii*	873
	<b>Średni koszt diagnostyki rocznej</b>	<b>3 329,20</b>
	<b>Średni koszt diagnostyki na cykl</b>	<b>255,39</b>

\*Do oszacowania średniego kosztu brano pod uwagę tylko koszt diagnostyki w pierwszym roku PL.

## 2.8.3 Koszty komparatorów

### 2.8.3.1 Koszty ibrutynibu

Ibrutynib nie jest refundowany we wskazaniu makroglobulinemii Waldenströma w ramach refundacji, jednak są pacjenci, których leczenie ibrutynibem WM jest świadczeniem gwarantowanym i finansowane jest ze środków publicznych w ramach RDTL (2022.104986.PRBA). Ibrutynib, zgodnie z najnowszym komunikatem MZ (RDTL 2022), jest na liście leków, dla których wykluczono możliwość zastosowania finansowania poprzez RDTL, jednak są jeszcze pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wcześniej, jest ono kontynuowane i refundowane obecnie. Stąd też podjęto decyzję o uwzględnieniu ibrutynibu jako komparatora w analizie.

Koszty ibrutynibu oszacowano w oparciu o jego cenę zamieszczoną w Obwieszczeniu MZ na dzień 1 listopada 2022 r. (Obwieszczenie MZ), z uwagi na fakt, że są to najbardziej aktualne dane oraz ze względu na brak dostępu do poufnych danych o kwocie refundacji ibrutynibu w RDTL dla pacjentów leczonych na WM. Oszacowany średni koszt opakowania ibrutynibu wynosi 24 494,40 zł (cena hurtowa brutto). Obecnie brak jest możliwości ustalenia ceny efektywnej leku sprawozdanego do NFZ w ramach RDTL, gdyż NFZ nie publikuje już danych refundacyjnych, po których opracowaniu możliwe byłoby ustalenie jednostkowej ceny za opakowanie leku. Ponadto instrumenty dzielenia ryzyka i warunki refundacji ustalane są przez Ministra Zdrowia indywidualnie dla każdego wskazania leku, co oznacza, iż nie jest możliwym ekstrapolowanie danych z jednego wskazania na inne. Dlatego też jedyną daną, która mogła zostać użyta w tej analizie jest cena z obwieszczenia refundacyjnego MZ, którą wnioskodawca uznaje za "cenę katalogową brutto" leku z tą substancją czynną dostępną na rynku polskim. Nie można jednak wykluczyć, iż na tzw. wolnym rynku czy do RDTL cena ta jest ustalona na poziomie wyższym niż wynikającym z obwieszczenia refundacyjnego.

Ibrutynib, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, podawany jest w dawce dziennej 420 mg (ChPL Imbruvica). Z uwagi na fakt, że ibrutynib jest podawany doustnie nie doliczono tu kosztów podania. W modelu założono intensywność dawki z badania ASPEN wynoszącą 98,2%, obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej (Tam 2020).

Podobnie jak dla zanubrutynibu, w modelu ekonomicznym pacjenci stosujący ibrutynib będą go stosowali zgodnie z przebiegiem modelu wykładniczego dopasowanego do danych o krzywej TTD (czasu do zakończenia leczenia) z badania ASPEN (por. Rozdz. 2.7.1). Krzywa ta powinna być zbieżna z krzywą PFS, gdyż progresja choroby wiązała się z przerwaniem dotychczas stosowanego leczenia.

Tab. 18. Koszt za mg ibrutynibu (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za mg [zł]
140 mg x 90 kapsułek twardej	23 328,00	24 494,40	24 494,40	bezpłatny	12 600	1,94

## 2.8.3.2 Koszty schematów chemioterapii BR i DRC

### 2.8.3.2.1 Koszty leków

Dawkowanie schematów chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań i zaleceń PTOK (PTOK 2020).

Tab. 19. Dawkowanie w schematach chemioterapii.

Schemat chemioterapii	BR	DRC
Dawkowanie	Bendamustyna średnio 70 mg/m <sup>2</sup> (dożylnie) 1. i 2. dzień cyklu (28 dni) Rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> (dożylnie) w 1. dniu cyklu.	Deksametazon 20 mg (dożylnie) 1. dzień cyklu (21 dni) Rytuksymab w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> (dożylnie) 1. dzień cyklu Cyklofosfamid 100 mg/m <sup>2</sup> 2 razy/dobę w dniach 1.-5. cyklu (tączna dawka cyklofosfamidu wynosi 1000 mg/m <sup>2</sup> ).
Maksymalna liczba cykli	6 cykli	6 cykli
Źródło	PTOK 2020	PTOK 2020

Tab. 20. Szacowanie kosztu podania bendamustyny i rytuksymabu.

	Średni koszt za mg [zł]*	Średnia dawka na jedno podanie [mg]	Średni koszt jednego podania [zł]
Bendamustyna	1,6873	130,2	219,69
Rytuksymab	4,2476	697,5	2 962,67

\*Na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie październik 2021 - wrzesień 2022 (Komunikat DGL).

Tab. 21. Szacowanie kosztu podania deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu.

	Średni koszt za mg [zł]*	Średnia dawka na jedno podanie (dzień) [mg]	Średni koszt jednego podania [zł]
Deksametazon	0,6129	20,0	12,26
Rytuksymab	4,2476	697,5	2 962,67
Cyklofosfamid	0,0305	372,0	11,33

\*Na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie październik 2021 - wrzesień 2022 (Komunikat DGL).

Tab. 22. Oszacowanie kosztu za mg deksametazonu (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Koszt pacjenta [zł]	Liczba mg w opak.	Koszt NFZ za mg [zł]
Demezón, tabl., 1 mg	23,22	24,38	30,86	28,44	ryczałt	5,62	40	0,6310
Demezón, tabl., 4 mg	46,44	48,76	58,57	56,88	ryczałt	7,38	80	0,6399
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	250,34	262,86	281,99	281,99	ryczałt	28,44	400	0,6339
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	250,56	263,09	282,22	282,22	ryczałt	28,44	400	0,6345
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	252,72	265,36	284,49	284,42	ryczałt	28,51	400	0,6400
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	50,54	53,07	62,88	56,88	ryczałt	11,69	80	0,6399
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	502,16	527,27	553,03	553,03	ryczałt	56,89	800	0,6202
Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	100,33	105,35	119,16	113,77	ryczałt	16,77	160	0,6399
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	101,09	106,14	119,95	113,77	ryczałt	17,56	160	0,6399
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	16,96	17,81	21,96	14,22	ryczałt	10,94	20	0,5510
Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	252,66	265,29	284,42	284,42	ryczałt	28,44	400	0,6400
Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	50,53	53,06	62,87	56,88	ryczałt	11,68	80	0,6399
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	8,48	8,90	11,39	7,11	ryczałt	7,48	10	0,3910
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	101,07	106,12	119,93	113,77	ryczałt	17,54	160	0,6399
Średni koszt za mg								0,6129



Tab. 23. Oszacowanie kosztu za mg cyklofosfamidu (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Koszt NFZ [zł]	Liczba mg w opak.	Koszt za mg [zł]
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	76,15	2500	0,03046
Średni koszt za mg							0,03046

### 2.8.3.2.2 Koszty podania

Bendamustynę, deksametazon i rytuksymab podaje się dożylnie we wlewie. Bendamustyna podawana jest w dwóch dniach następujących po sobie, natomiast rytuksymab w jednym dniu cyklu. Leki te będą podawane w ramach hospitalizacji hematologicznej i hospitalizacji jednodniowej.

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Liczba podań/cykl	Świadczenie	Uwaga
BR	Bendamustyna	Dożylne	2	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
	Rytuksymab	Dożylne	1	Hospitalizacja jednodniowa	Realizowane razem z podaniem bendamustyny
DRC	Deksametazon	Dożylne	2	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
	Rytuksymab	Dożylne	1	Hospitalizacja jednodniowa	Realizowane razem z podaniem bendamustyny
	Cyklofosfamid	Doustne	-	-	-

\*liczba osobodni liczona jako dzień wypisu - dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ.

Tab. 24. Wycena hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Zał. 1]).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (osobodzień, 1-3)	686
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390

\*1 pkt. = 1zł

## 2.8.4 Koszty monitorowania poza PL

W ramach kosztów monitorowania choroby poza programem lekowym uwzględniono koszty związane z monitorowaniem leczenia ibrutynibem, monitorowaniem leczenia chemioimmunoterapią oraz monitorowaniem po progresji choroby.

Założono, że ponieważ ibrutynib należy do tej samej kategorii leków co zanubrutynib, koszty monitorowania w trakcie stosowania leczenia ibrutynibem będą takie same (w przeliczeniu na cykl) jak koszty monitorowania zanubrutynibem.

Monitorowanie leczenie w trakcie trwania chemioterapii ustalono w oparciu o koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Tab. 25) i założono, że odbywa się z częstotliwością co trzy miesiące, czyli podobnie jak wskazano w części o monitorowaniu choroby proponowanego programu lekowego (por. BIA 2022).

Na podstawie wytycznych zawartych w PTOK 2020 założono, że chory po progresji będzie monitorowany co 6 miesięcy (PTOK 2020). Monitorowanie po progresji określono jako poradę ambulatoryjną wraz z badaniami w zakresie świadczenia W14 (Tab. 26).

Tab. 25. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Zał.1]).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4

Tab. 26. Koszt porady ambulatoryjnej w ramach monitorowania choroby po leczeniu chemioterapią (Zarządzenie 129/2021/DSOZ).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000014	W 14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00

## 2.8.5 Koszty zdarzeń niepożądanych

W modelu założono uwzględnienie jednorazowo sumarycznego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, w szacowaniu którego brano pod uwagę częstotliwość działań (powyżej 5% oraz działania co najmniej 3. stopnia). Poniżej (Tab. 27) zestawiono oszacowania kosztów poszczególnych działań na podstawie oceny kosztów zamieszczonej w analizie ekonomicznej dla ibrutynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej (AOTMiT 17/2019).

Tab. 27. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (AOTMiT 17/2019).

Działanie niepożądane	Średni koszt leczenia, p. NFZ [zł]	Średni koszt leczenia, p. wspólna [zł]
Anemia	1 465,38 zł	-
Nadciśnienie	557,14	830,35
Neutropenia	1 749,60	1 755,46
Zapalenie płuc	2 821,34	-

Działanie niepożądane	Średni koszt leczenia, p. NFZ [zł]	Średni koszt leczenia, p. wspólna [zł]
Trombocytopenia	1 309,41	-

## 2.8.6 Koszt opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 28) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2019 roku (Hospicjum 2019). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT (Tab. 29).

Tab. 28. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2019 (Hospicjum 2019).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2019	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2019 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	55 556	817	68	75,3%	3 820,92
Opieka stacjonarna	9 594	268	36	24,7%	12 339,32
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					5 925,01

\* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszty osobodnia

Tab. 29. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 196/2021/DSOZ [Zał. 1]).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu*	Koszt [zł]
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10	342,76
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	1,00	56,19

## 2.9 Użyteczności stanu zdrowia

### 2.9.1 Stan przed i po progresji

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono przegląd użyteczności stanów zdrowia dla makroglobulinemii Waldenströma (AOTMiT 2016).

W odnalezionym przeglądzie Golicki 2020 odnotowano jedno badanie dotyczące makroglobulinemii Waldenströma (Dimopoulos 2017), ale nie zostało ono ostatecznie włączone do przeglądu z uwagi na brak wyników użyteczności z EQ-5D. Biorąc pod uwagę powyższe zdecydowano się wykorzystać zamieszczone w modelu wartości użyteczności pochodzące z bezpośrednich wyników pacjentów badania ASPEN.

W modelu ekonomicznym uwzględniono użyteczność stanu przed progresją oraz po progresji. Konserwatywnie założono, że użyteczności te będą takie same zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora. Podsumowanie użyteczności zestawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Podsumowanie wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Referencja
Przed progresją	█	█
Po progresji	█	█

Użyteczność stanu zdrowia przed progresją oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L od poszczególnych pacjentów badania ASPEN. Z uwagi na bardzo ograniczoną liczebność populacji po progresji w badaniu ASPEN odstąpiono od szacowania na tej podstawie wyniku użyteczności stanu „po progresji”.

Szacując użyteczność stanu zdrowia po progresji przyjęto założenie o spadku użyteczności o 0,100 w stosunku do wartości w stanie przed progresją. Założenie to oparto na danych zawartych w analizach ekonomicznych ibrutynibu w populacji innych nowotworów hematologicznych (chłoniak z komórek płaszczka i przewlekła białaczka limfocytowa) złożonych do agencji NICE (NICE TA502, NICE TA429).

█  
 █  
 █  
 █

Użyteczności w oparciu o wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L zostały oszacowane z wykorzystaniem zestawu *value set* dla populacji z Wielkiej Brytanii. Ze względu na brak dostępu do pojedynczych danych pacjentów nie było możliwe policzenie użyteczności bazujących na polskich normach *value set* (Golicki 2019). Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L zostały najpierw zmapowane do wyników EQ-5D-3L (van Hout 2012), a następnie na ich podstawie oszacowano wartości użyteczności bazujące na wynikach badania Dolan 1997.

## 2.9.2 Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym, oprócz użyteczności stanów zdrowia, w obliczeniach QALY uwzględniono także zmniejszenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Zakres zmniejszonych wartości użyteczności oszacowano bazując na założeniach analizy ibrutynibu w WM przeprowadzonej dla agencji NICE (NICE TA491). Podsumowanie tych oszacowań zamieszczono w Tab. 31.

Tab. 31. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Referencja
Anemia	0,088	NICE TA491
Nadciśnienie	0,195	Założenie - tożsamy z zapaleniem płuc
Neutropenia	0,185	NICE TA491
Zapalenie płuc	0,195	NICE TA491
Trombocytopenia	0,123	NICE TA491

## 2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 32).

Tab. 32. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ, wspólna
Horyzont analizy		30 lat (dożywni)
Długość cyklu w modelu		28 dni
Charakterystyka populacji		
Średni wiek		██████
Proporcja kobiet		██████
Średnia powierzchnia ciała		██████
Parametry kliniczne		
Zanubrutynib vs. Ibrutynib	PFS	Model wykładniczy
	OS	Model wykładniczy
	TTD	Model wykładniczy
Zanubrutynib vs. BR	PFS	Model wykładniczy
	OS	Modele niezależne:

Parametr		Założenie/Wartość
		Zanubrutynib: model wykładniczy BR: model Weibulla
	TTD	Model wykładniczy (tylko zanubrutynib)
Zanubrutynib vs. DRC	PFS	Model wykładniczy
	OS	Model gamma
	TTD	Model wykładniczy (tylko zanubrutynib)
Zdarzenia niepożądane (prawdopodobieństwo)		Tab. 13
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia, rok 2019 (Aneks 7.3)
Parametry kosztowe		
Koszt zanubrutynibu (za mg)	RSS	██████████
	Bez RSS	██████████
DDD zanubrutynib		320 mg
Średnia intensywność dawki zanubrutynib		97,6%
Zakończenie leczenia zanubrutynib		TTD
Koszt podania (doustne)		0,00 zł
Kwalifikacja do PL	Koszt kwalifikacji	338,00 zł (Tab. 16)
Diagnostyka w PL	Koszt na cykl	255,39 zł (Tab. 17)
Koszt ibrutynibu (za mg)		0,8937 zł (Tab. 18)
Koszt bendamustyny (za mg)		1,69 zł (Tab. 20)
Koszt rytuksymabu (za mg)		4,25 zł (Tab. 20)
Koszt deksametazonu (za mg)		0,61 zł (Tab. 21)
Koszt cyklofosfamidu (za mg)		0,03 zł (Tab. 21)
Koszt podania bendamustyny/deksametazonu		686,00 zł (Tab. 24)
Koszt podania rytuksymabu		390,00 zł (Tab. 24)
Koszt monitorowania w leczeniu ibrutynibem (na cykl)		255,39 zł (Tab. 17)
Koszty monitorowania chemioterapii		270,40 zł (Tab. 25)
Częstość monitorowania chemioterapii (na rok)		4
Koszty monitorowania poza PL (porada)		172,00 zł (Tab. 26)
Częstość monitorowania po progresji		2
Koszty zdarzeń niepożądanych		Tab. 27
Koszt opieki terminalnej		5 925,01 zł
Użyteczności		
Stan przed progresją		██████████ Tab. 30
Stan po progresji		██████████
Zmniejszenie użyteczności w wyniku zdarzeń niepożądanych		Tab. 31

## 2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 58 642 zł (GUS 2022). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 175 926 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

## 2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 33. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	30 lat (dożywni)	10, 20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie z uwagi na konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont badania ASPEN.
Podejście do modelowania OS/PFS/TTD zanubrutynibu (porównanie z ibrutynibem)	Modele parametryczne na podstawie danych z badania ASPEN	Przez pierwsze 30 miesięcy (czas obserwacji badania) model parametryczny na podstawie wyników ASPEN; po 30 mies. zastosowanie HR=1 dla ibrutynibu	Uwzględnienie innego podejścia do modelowania przebiegów OS/PFS/TTD.
Inny rozkład dla OS (porównanie zanubrutynib vs. BR)	OS zanubrutynib: wykładniczy OS BR: Weibulla	OS: gamma	W scenariuszu podstawowym wybrano najbardziej dopasowany rozkład wg przeprowadzonej walidacji, a w sc. analizy wrażliwości wykorzystano kolejne rozkłady w kolejności wskazywane przez autorów modelu (wg walidacji).
Inny rozkład dla OS (porównanie zanubrutynib vs. DRC)	OS: gamma	OS: Gompertza	W scenariuszu podstawowym wybrano najbardziej dopasowany rozkład wg przeprowadzonej walidacji, a w sc. analizy wrażliwości wykorzystano kolejne rozkłady w kolejności wskazywane przez autorów modelu (wg walidacji).
Koszt diagnostyki min	Średni roczny: 3 329,20 zł Na cykl: 255,39 zł	Średni roczny: 3 990,00 zł Na cykl: 255,39 zł	Uwzględnienie niepewności w zakresie oszacowania kosztu diagnostyki w PL.
Koszt diagnostyki max	Średni roczny: 3 329,20 zł Na cykl: 255,39 zł	Średni roczny: 2 528,50 zł Na cykl: 193,97 zł	
Działania niepożądane	Uwzględnienie	Brak uwzględnienia (koszt = 0 zł)	Sprawdzenie wpływu kosztów leczenia działań niepożądanych.
Drugi w kolejności wg AIC wariant modelu dopasowania OS i PFS (porównanie z ibrutynibem)	OS: wykładniczy PFS: wykładniczy	OS: log-normalny PFS: gamma	Uwzględnienie modeli dopasowania OS i PFS drugich w kolejności wg kryterium AIC.
Uwzględnienie modelu wykładniczego dla OS (porównanie z BR)	OS zanubrutynib: wykładniczy OS BR: Weibulla	OS: wykładniczy	Uwzględnienie modelu dopasowania OS (zależne) pierwszego w kolejności wg kryterium BIC.



Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Uwzględnienie modelu wykładniczego dla OS (porównanie z DRC)	OS: gamma	OS: wykładniczy	Uwzględnienie modelu dopasowania OS (zależne) pierwszego w kolejności wg kryterium BIC.
Czas leczenia TTD wg modelu gamma (porównanie z ibrutynibem)	TTD: wykładniczy	TTD: gamma	Uwzględnienie modelu dopasowania, który zakłada dłuższy czas leczenia.
Czas leczenia TTD wg modelu log-logistycznego (porównanie z BR)	TTD zanubrutynib: wykładniczy	TTD zanubrutynib: gamma	Uwzględnienie modelu dopasowania, który zakłada dłuższy czas leczenia.
Czas leczenia TTD wg modelu log-normalnego (porównanie z DRC)	TTD zanubrutynib: wykładniczy	TTD zanubrutynib: gamma	Uwzględnienie modelu dopasowania, który zakłada dłuższy czas leczenia.

## 2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. Zmiennym o zakresie 0-1, np. użyteczności i prawdopodobieństwa przejść przypisano rozkład beta, zmiennym kosztowym rozkład gamma, pozostałym zmiennym rozkład normalny (Tab. 34). Szczegółowe informacje zawiera arkusz „Inputs” modelu ekonomicznego.

Tab. 34. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Charakterystyka populacji (% kobiet)	Beta
Charakterystyka populacji (wiek, pow. ciała)	Normalny
Parametry rozkładów (PFS, OS, TTD)	Normalny
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Beta
Średnia intensywność dawki	Beta
Koszty (podania, diagnostyki i monitorowania, działań niepożądanych, opieki terminalnej)	Gamma
Częstość diagnostyki i monitorowania/cykl	Gamma
Użyteczności stanów zdrowia	Beta

## 2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

## 2.15 Walidacja

### 2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### 2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny dotyczący efektywności kosztowej zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem wśród dorosłych pacjentów z WM (Castillo 2021). Metodę analizy opisano w Tab. 35.

Tab. 35. Założenia w odnalezionym abstrakcie konferencyjnym analizy ekonomicznej.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
Castillo 2021 (abstrakt)	USA	BeiGene Ltd.	Model Markova (przed progresją, po progresji, zgon)	Ibrutynib	20-letni	3% (dla kosztów i wyników klinicznych)

Stosowanie zanubrutynibu pozwalało uzyskać o 0,86 lat życia i o 0,77 QALY więcej w porównaniu do zastosowania ibrutynibu. Terapia zanubrutynibem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (\$4,924) w 20-letnim horyzoncie czasowym i prowadziła do wyniku ICUR na poziomie \$6,419/QALY. Wyniki analizy podsumowano w Tab. 36.

Tab. 36. Wyniki odnalezionego abstraktu analizy ekonomicznej.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	QALY			Różnica w kosztach (zł*)	ICUR (zł*/QALY)
		Zanubrutynib	Ibrutynib	Różnica		
Castillo 2021	Płatnika	8,25	7,48	0,77	\$4,924 (21 141,19)	\$6,419/QALY (27 559,98 zł/QALY)

\* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,2935 zł) w dniu 07.06.2022 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego, <https://www.nbp.pl/>;

### 2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych PFS, OS i TTD (por. Rozdz. 2.7.1).

## 3 Wyniki

### 3.1 Scenariusz podstawowy

[Redacted content]

Koszt nabycia leków [zł]	924 806	1 517 520	592 714	901 274	22 589	878 689	1 112 122	20 564	1 091 558
Koszty podania [zł]	0	0	0	0	11 698	11 698	0	7 299	7 299
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	18 817	17 267	1 550	18 338	4 462	13 876	22 628	4 935	17 693
Koszt monitorowania po progresji [zł]	533	828	295	709	676	89	414	889	475
Koszt działań niepożąda- nych [zł]	488	522	33	520	775	255	402	175	227
Inne koszty [zł]	3 286	3 470	185	3 261	4 294	1 032	3 309	3 980	671
Koszt całkowity [zł]	947 930	1 539 606	591 677	924 102	44 484	879 619	1 138 875	37 841	1 101 034
QALY	8,15	7,47	0,67	8,16	4,96	5,20	8,11	5,86	2,26
ICUR [zł/QALY]	0	0	Dominujący	0	0	274 478	0	0	488 137

Koszt nabycia leków [zł]	1 896 591	1 517 520	379 072	1 848 332	22 585	1 825 747	2 280 739	20 564	2 260 175
Koszty podania [zł]	0	0	0	0	11 698	11 698	0	7 299	7 299
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	18 817	17 267	1 556	18 338	4 462	13 876	22 628	4 935	17 693
Koszt monitorowania po progresji [zł]	533	328	295	709	670	39	414	889	475
Koszt działań niepożąda- nych [zł]	488	522	33	520	775	255	402	175	227
Inne koszty [zł]	3 284	3 470	185	3 261	4 294	1 032	3 309	3 980	671
Koszt całkowity [zł]	1 919 713	1 539 606	380 109	1 871 160	44 484	1 826 677	2 307 492	37 841	2 269 651
QALY	8,15	7,47	0,67	8,16	4,96	3,20	8,11	5,86	2,26
ICUR [zł/QALY]	0	0	564 699	0	0	570 000	0	0	1 006 238

Koszt nabycia leków [zł]	924 806	1 517 520	-592 714	901 274	22 585	878 689	1 112 122	20 588	1 091 534
Koszty podania [zł]	0	0	0	0	11 698	11 698	0	7 299	7 299
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	18 817	17 267	1 550	18 338	4 462	13 876	22 628	4 935	17 693
Koszt monitorowania po progresji [zł]	533	928	-295	709	670	39	414	889	-475
Koszt działań niepożąda- nych [zł]	506	553	-47	547	777	-230	412	176	236
Inne koszty [zł]	3 286	3 470	-185	3 261	4 294	-1 032	3 309	3 980	-671
Koszt całkowity [zł]	947 947	1 539 638	-591 691	924 129	44 486	879 643	1 138 885	37 866	1 101 018
QALY	8,15	7,47	0,67	8,16	4,96	3,20	8,11	5,86	2,26
ICUR [zł/QALY]	0	0	Dominujący	0	0	274 486	0	0	488 131

Koszt nabycia leków [zł]	1 896 591	1 517 520	379 072	1 848 332	22 585	1 825 747	2 280 739	20 588	2 260 151
Koszty podania [zł]	0	0	0	0	11 698	11 698	0	7 299	7 299
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	18 817	17 267	1 556	18 338	4 462	13 876	22 628	4 935	17 693
Koszt monitorowania po progresji [zł]	533	328	295	709	670	39	414	889	475
Koszt działań niepożądanych [zł]	506	553	47	547	777	230	412	176	236
Inne koszty [zł]	1 286	3 470	185	3 261	4 294	1 032	3 309	3 980	1 671
Koszt całkowity [zł]	1 919 733	1 539 638	380 095	1 871 187	44 486	1 826 702	2 307 502	37 866	2 269 636
QALY	8,15	7,47	0,67	8,16	4,96	3,20	8,11	5,86	2,26
ICUR [zł/QALY]	0	0	564 678	0	0	570 008	0	0	1 006 231

							21 472,08		



## 3.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W porównaniu zanubrutynib vs. ibrutynib [REDACTED] odnotowywano oszczędności kosztów oraz uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny. [REDACTED]. Z uwagi na fakt, że większość uwzględnionych kosztów stanowiły koszty interwencji, zmiana wartości pozostałych kosztów nie wpłynęła znacząco na wyniki analizy.

W porównaniu zanubrutynib vs. BR oraz vs. DRC największy wpływ na końcowe wyniki uzyskiwano w miarę skracania horyzontu analizy. Inne warianty dopasowania miały tylko nieznaczny wpływ na wartość ICUR. Podobnie jak w porównaniu z ibrutynibem, większość uwzględnionych kosztów stanowiły koszty interwencji, stąd zmiana wartości pozostałych kosztów nie wpłynęła znacząco na wyniki analizy.

Horyzont czasowy analizy miał co prawda znaczny wpływ na końcowe wyniki, jednak należy zaznaczyć, że WM może być traktowana jako choroba przewlekła, a wyniki jej leczenia uzyskiwane są w długiej perspektywie czasowej, stąd też zasadne było zaimplementowanie horyzontu utożsamianego z dożywotnim.

Stopa dyskontowa 0%	1 243 079	1 975 123	-732 044	10,70	9,73	0,96	Dominujący	nd
Horyzont analizy 10 lat	795 976	1 328 035	-532 059	5,60	5,24	0,36	Dominujący	nd
Horyzont analizy 20 lat	930 206	1 516 837	-586 631	7,78	7,15	0,63	Dominujący	nd
Inne podejście do modelowania OS/PFS/TTD	899 325	1 539 606	-640 281	7,73	7,47	0,26	Dominujący	nd
Koszt diagnostyki w PL (min)	943 404	1 535 454	-592 049	8,15	7,47	0,67	Dominujący	nd
Koszt diagnostyki w PL (max)	951 665	1 543 034	-591 369	8,15	7,47	0,67	Dominujący	nd
Brak uwzględnienia działań niepożądanych	947 441	1 539 085	-591 644	8,15	7,47	0,67	Dominujący	nd
Drugi w kolejności wg AIC wariant modelu dopasowania OS i PFS	947 733	1 539 376	-591 644	8,32	7,91	0,41	Dominujący	nd
Czas leczenia TTD wg modelu gamma	1 123 395	1 853 454	-730 059	8,15	7,47	0,67	Dominujący	nd

Stopa dyskontowa 0%	2 515 861	1 975 123	540 738	10,70	9,73	0,96	561 403	-0,6%
Horyzont analizy 10 lat	1 613 238	1 328 035	285 203	5,60	5,24	0,36	795 479	41%
Horyzont analizy 20 lat	1 884 216	1 516 837	367 379	7,78	7,15	0,63	586 127	4%
Inne podejście do modelowania OS/PFS/TTD	1 820 716	1 539 606	281 110	7,73	7,47	0,26	1 081 677	92%
Koszt diagnostyki w PL (min)	1 915 190	1 535 454	379 736	8,15	7,47	0,67	564 145	-0,1%
Koszt diagnostyki w PL (max)	1 923 450	1 543 034	380 417	8,15	7,47	0,67	565 156	0,1%
Brak uwzględnienia działań niepożądanych	1 919 227	1 539 085	380 142	8,15	7,47	0,67	564 748	0,0%
Drugi w kolejności wg AIC wariant modelu dopasowania OS i PFS	1 919 518	1 539 376	380 142	8,32	7,91	0,41	923 626	63,6%
Czas leczenia TTD wg modelu gamma	2 275 882	1 853 454	422 429	8,15	7,47	0,67	627 570	11,1%

Stopa dyskontowa	1 204 216	47 409	1 156 807	10,72	6,07	4,65	248 939	-9%
Horyzont analizy 10 lat	782 129	43 025	739 105	6,62	4,02	1,60	462 415	68%
Horyzont analizy 20 lat	907 847	44 267	863 580	7,79	4,84	2,96	291 767	6%
Inne podejście do modelowania OS/PFS/TTD	924 082	44 457	879 625	7,84	4,50	3,35	262 962	nd
Koszt diagnostyki w PL (min)	919 692	44 484	875 208	8,16	4,96	3,20	273 102	-0,5%
Koszt diagnostyki w PL (max)	927 742	44 484	883 258	8,16	4,96	3,20	275 614	0,4%
Brak uwzględnienia działań niepożądanych	923 582	43 709	879 873	8,16	4,96	3,20	274 558	0,03%
Uwzględnienie modelu wykładniczego dla OS	924 102	44 491	879 611	8,16	5,08	3,08	285 430	3,99%
Czas leczenia TTD wg modelu gamma	935 026	44 484	890 543	8,16	4,96	3,20	277 887	1,24%

Stopa dyskontowa 0%	2 436 642	47 409	2 389 234	10,72	6,07	4,65	514 152	-10%
Horyzont analizy 10 lat	1 585 047	43 025	1 542 023	6,62	4,02	1,60	964 755	69%
Horyzont analizy 20 lat	1 838 659	44 267	1 794 392	7,79	4,84	2,96	606 248	6%
Inne podejście do modelowania OS/PFS/TTD	1 871 140	44 457	1 826 683	7,84	4,50	3,35	546 084	nd
Koszt diagnostyki w PL (min)	1 866 750	44 484	1 822 266	8,16	4,96	3,20	568 624	-0,2%
Koszt diagnostyki w PL (max)	1 874 800	44 484	1 830 317	8,16	4,96	3,20	571 136	0,2%
Brak uwzględnienia działań niepożądanych	1 870 640	43 709	1 826 931	8,16	4,96	3,20	570 080	0,01%
Uwzględnienie modelu wykładniczego dla OS	1 871 160	44 491	1 826 670	8,16	5,08	3,08	592 746	3,99%
Czas leczenia TTD wg modelu gamma	1 893 335	44 484	1 848 851	8,16	4,96	3,20	576 920	1,21%

Stopa dyskontowa	1 560 878	41 459	1 519 419	10,65	7,35	3,30	461 127	-6%
Horyzont analizy 10 lat	900 197	35 895	864 302	5,59	4,51	1,08	799 086	64%
Horyzont analizy 20 lat	1 108 637	37 508	1 071 129	7,75	5,67	2,08	515 363	5%
Inne podejście do modelowania OS/PFS/TTD	1 138 880	37 835	1 101 045	8,19	5,72	2,47	444 899	-9%
Koszt diagnostyki w PL (min)	1 133 433	37 841	1 095 592	8,11	5,86	2,26	485 725	-0,5%
Koszt diagnostyki w PL (max)	1 143 367	37 841	1 105 525	8,11	5,86	2,26	490 129	0,4%
Brak uwzględnienia działań niepożądanych	1 138 473	37 666	1 100 807	8,11	5,86	2,26	488 037	-0,02%
Uwzględnienie modelu wykładniczego dla OS	1 138 884	37 842	1 101 042	8,25	5,90	2,34	469 901	-3,74%
Czas leczenia TTD wg modelu gamma	1 302 490	37 841	1 264 648	8,11	5,86	2,26	560 675	14,86%

Stopa dyskontowa 0%	3 161 242	41 459	3 119 783	10,65	7,35	3,30	946 820	-6%
Horyzont analizy 10 lat	1 824 889	35 895	1 788 994	5,59	4,51	1,08	1 654 006	64%
Horyzont analizy 20 lat	2 246 576	37 508	2 209 068	7,75	5,67	2,08	1 062 870	5%
Inne podejście do modelowania OS/PFS/TTD	2 307 497	37 835	2 269 662	8,19	5,72	2,47	917 102	-9%
Koszt diagnostyki w PL (min)	2 302 050	37 841	2 264 209	8,11	5,86	2,26	1 003 825	-0,2%
Koszt diagnostyki w PL (max)	2 311 984	37 841	2 274 142	8,11	5,86	2,26	1 008 229	0,2%
Brak uwzględnienia działań niepożądanych	2 307 090	37 666	2 269 424	8,11	5,86	2,26	1 006 137	-0,01%
Uwzględnienie modelu wykładniczego dla OS	2 307 501	37 842	2 269 659	8,25	5,90	2,34	968 642	-3,74%
Czas leczenia TTD wg modelu gamma	2 639 604	37 841	2 601 763	8,11	5,86	2,26	1 153 478	14,63%

Sc. podstawowy	21 472,08	20 496,50	19 605,97
Stopa dyskontowa 0%	21 185,86	20 689,03	19 656,94
Horyzont analizy 10 lat	21 440,07	19 712,85	19 188,04
Horyzont analizy 20 lat	21 469,31	20 381,11	19 548,53
Inne podejście do modelowania OS/PFS/TTD	21 648,41	20 582,76	19 715,19
Koszt diagnostyki w PL (min)	21 476,98	20 511,91	19 621,38
Koszt diagnostyki w PL (max)	21 468,04	20 483,78	19 593,25
Brak uwzględnienia działań niepożądanych	21 471,65	20 495,61	19 606,61
Uwzględnienie innych modeli dopasowania	20 867,34	20 420,93	19 649,56
Uwzględnienie dłuższego czasu leczenia (poprzez zmianę modelu dopasowania do krzywej TTD)	21 542,30	20 471,73	19 452,35



### 3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej ( [REDACTED], [REDACTED] ) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted 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]

## 4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie ASPEN). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania, z dokonaniem dopasowania wizualnego, z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być ocena kosztów związanych z leczeniem ibrutynibem. Z uwagi na fakt braku dostępu do poufnych danych dotyczących finansowania ibrutynibu w ramach RDTL u pacjentów z WM, oszacowano koszt leku biorąc pod uwagę dane zamieszczone w Obwieszczeniu MZ. Ponadto przyjęto założenie o koszcie diagnostyki w trakcie terapii ibrutynibem, jednak biorąc pod uwagę, że jest to podobny lek do zanubrutynibu wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem choroby powinny być w obu terapiach zbliżone.

Innym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące diagnostyki i monitorowania choroby, w tym także wycena diagnostyki rocznej w programie lekowym. Nie odnaleziono bezpośrednich polskich danych o zużyciu zasobów w WM. Szacowanie to oparto o informacje z polskich wytycznych klinicznych (PTOK 2020). Obecnie nie jest znana także wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o wyceny diagnostyki innych PL dot. leczenia onkologicznego w hematologii. W obliczeniach wzięto jednak pod uwagę PL dla chłoniaków i szpiczaka ze względu na podobieństwo jednostek chorobowych i tym samym podobieństwa w treści PL w zakresie monitorowania choroby. Niepewność oszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania w PL zaadresowano w scenariuszach analizy wrażliwości.

## 5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model Markova dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową zanubrutynibu (Brukinsa®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania ibrutynibu, schematu chemioimmunoterapii BR oraz schematu chemioimmunoterapii DRC.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon), w którym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, monitorowania leczenia, działań niepożądanych) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia.

Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów.

W analizie uwzględniono porównanie z trzema komparatorami (ibrutynib, BR i DRC). Ibrutynib nie jest refundowany we wskazaniu makroglobulinemii Waldenströma w ramach refundacji otwartej, jednak są pacjenci, których leczenie ibrutynibem WM jest finansowane ze środków publicznych w ramach RDTL [REDAKTOWANE] Ibrutynib, zgodnie z najnowszym komunikatem MZ (RDTL 2022), jest na liście leków, dla których wykluczono możliwość zastosowania finansowania poprzez RDTL, jednak są jeszcze pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wcześniej, jest ono kontynuowane i refundowane obecnie. Stąd też podjęto decyzję o uwzględnieniu ibrutynibu jako komparatora w analizie. Pozostałe dwa schematy chemioimmunoterapii są jednymi z najczęściej stosowanych schematów i wskazywanych w wytycznych klinicznych.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma kwalifikujący się do programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma obejmować [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Charakterystyka dla wskazania refundacyjnego jest tożsama ze wskazaniem określonym w ChPL leku Brukinsa®. Parametry określające charakterystykę populacji (średni wiek, proporcja kobiet, średnia powierzchnia ciała) uzyskano z badania ASPEN (Tam 2020).

Badanie ASPEN jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy bezpośrednio porównującym zanubrutynib z ibrutynibem (Tam 2020). Jest to pierwsze badanie III fazy, w którym rekrutowano wyłącznie pacjentów z WM i stanowi największy jak dotąd zbiór danych dotyczących skuteczności w WM. Badanie ASPEN było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych PFS i OS, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu (metoda obliczania pola pod krzywą, AUC). Czas leczenia zanubrutynibem i ibrutynibem szacowano z kolei na podstawie przebiegów krzywych TTD. Ze względu na dożywoćni horyzont analizy ekonomicznej krzywe PFS, OS i TTD musiały być ekstrapolowane ponad zakres czasu obserwacji w badaniu klinicznym. W tym celu przeprowadzono dla każdego porównania (zanubrutynib vs. ibrutynib, vs. BR, vs.

DRC) procedurę dopasowania modelowanych rozkładów do krzywych uzyskanych z danych klinicznych. W przypadku ibrutynibu było to badanie ASPEN, w przypadku schematów chemioimmunoterapii BR i DRC były to wyniki porównania pośredniego MAIC przeprowadzonego przez autorów modelu. Analiza MAIC związana jest z ograniczeniami dotyczącymi różnic w uwzględnianych subpopulacjach pacjentów (pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci w kolejnych liniach leczenia). Do badania ASPEN włączono obie te wspomniane grupy chorych. Zestawienie jednak populacji z ASPEN z populacją wcześniej nieleczoną (jak w przypadku porównania z DRC) może faworyzować leczenie komparatorem z uwagi na lepsze rokowania pacjentów wcześniej nieleczonych. Z kolei porównanie z BR udało się przeprowadzić w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych, a wyniki wskazały na istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS i OS po terapii zanubrutynibem. Uwzględniając powyższe ograniczenia oraz z uwagi na fakt braku dostępnych wyników z porównań bezpośrednich uznano, że to analiza MAIC będzie stanowiła solidną podstawę do przeprowadzenia klinicznego porównania z pozostałymi komparatorami.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie zastosowano wartość użyteczności stanu „przed progresją” pochodzącą z głównego badania będącego źródłem danych o skuteczności leczenia (ASPEN). W badaniu tym jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Ze względu na ograniczoną liczebność populacji po progresji w badaniu ASPEN odstąpiono od szacowania na tej podstawie wyniku użyteczności stanu „po progresji”. Założono, że użyteczność stanu „po progresji” będzie zmniejszona w stosunku do stanu przed progresją o 0,100, a założenie to oparto na danych zawartych w analizach ekonomicznych ibrutynibu w populacji innych nowotworów hematologicznych (chłoniak z komórek płaszczka i przewlekła białaczka limfocytowa) złożonych do agencji NICE (NICE TA502, NICE TA429). Przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, jednak nie odnaleziono źródła lepiej dopasowanego do kryteriów stanów zdrowia w modelu.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania zanubrutynibu w populacji z WM. Odnaleziono wyłącznie abstrakt konferencyjny Castillo 2021. Wyniki z publikacji wskazują na znaczącą różnicę w kosztach leków pomiędzy analizą USA oraz wynikami niniejszej analizy, przy jednoczesnej niewielkiej różnicy w efektach zdrowotnych.

[Redacted content]

[Redacted text block]



## 6 Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zanubrutynibu (Brukinsa®) umożliwi leczenie pacjentów lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu, ograniczy stosowanie leków *off label* oraz zapewni chorym dostęp do innowacyjnej, bardziej skutecznej i powszechnie stosowanej i finansowanej przez większość zaawansowanych systemów opieki zdrowotnej technologii medycznej w porównaniu z aktualnym w Polsce standardem leczenia w postaci chemioimmunoterapii.

## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania kamizelki defibrylującej w prewencji nagłego zatrzymania krążenia w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 29.04.2022;
- EMBASE do 29.04.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 51 i Tab. 52). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 41).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma
<i>Rodzaj interwencji:</i>	leczenie zanubrutynibem
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono pełnych tekstów badań zawierających analizę ekonomiczną zanubrutynibu w WM. Wyniki z odnalezionego abstraktu konferencyjnego opisano w rozdziale dotyczącym walidacji. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 53.

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 29.04.2022.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 063
2	„Quality of Life”[Mesh]	240 103
3	„Value of Life”[Mesh]	5 783
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	14 703
5	„Models, Economic”[Mesh]	16 108

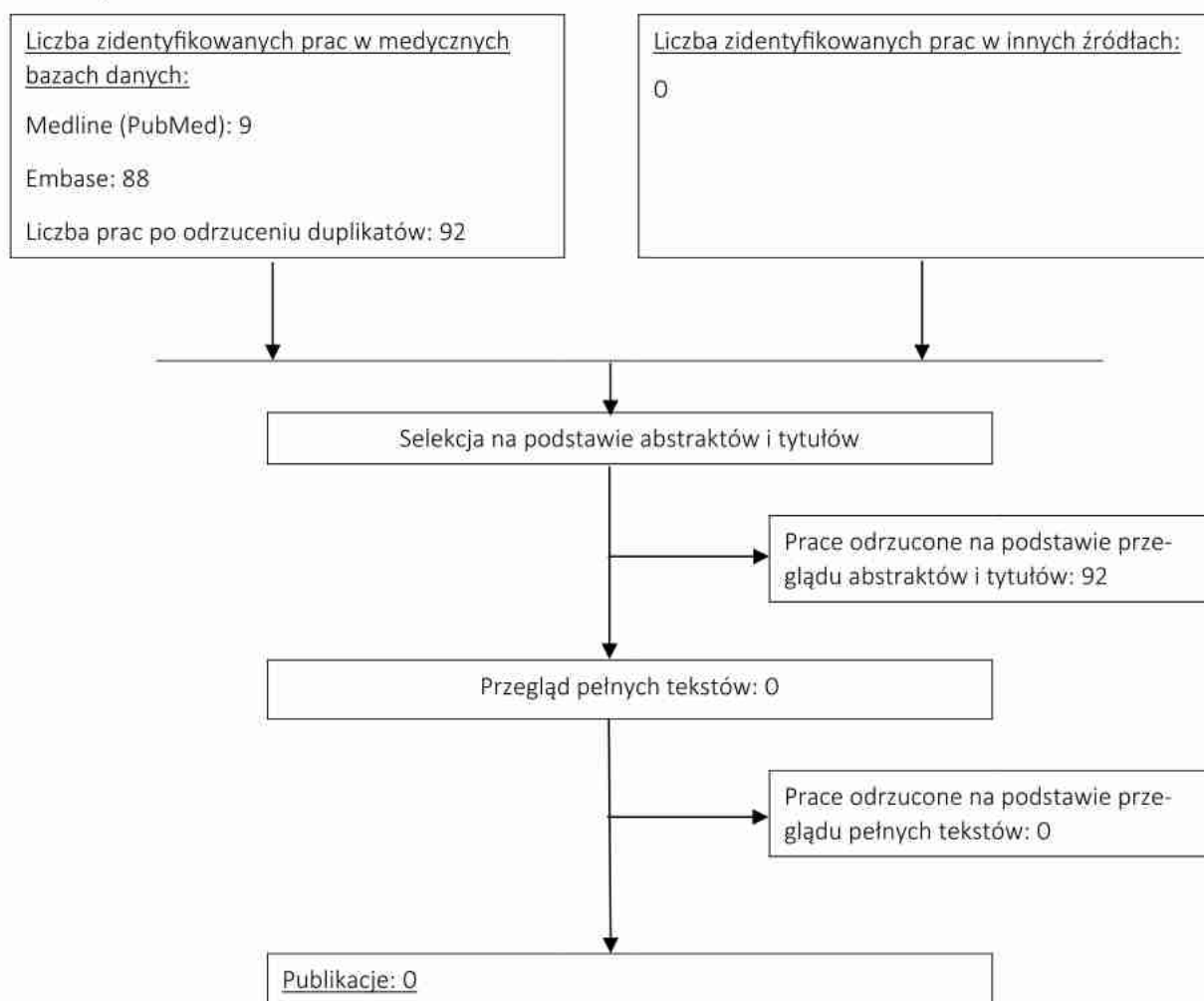
6	„Markov Chains”[Mesh]	15 688
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	31 160
8	„Decision Trees”[Mesh]	11 942
9	economic* [tw]	751 629
10	cost* [tw]	816 371
11	costing* [tw]	5 978
12	costly [tw]	41 606
13	costed [tw]	455
14	price* [tw]	43 997
15	pricing* [tw]	6 588
16	pharmacoeconomic* [tw]	4 770
17	„quality of life” [tw]	391 620
18	qol* [tw]	46 881
19	hrqol* [tw]	21 175
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	21 750
21	qaly* [tw]	12 923
22	cba [tw]	27 595
23	cea [tw]	25 382
24	cua [tw]	1 576
25	utilit* [tw]	243 426
26	markov* [tw]	33 335
27	„monte carlo” [tw]	64 087
28	„decision tree” [tw]	10 149
29	„decision model” [tw]	2 061
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	2 016 953
31	Zanubrutinib [Supplementary Concept]	66
32	Zanubrutinib [tw]	141
33	Brukinsa	141
34	BGB-3111	147
35	#31 or #32 or #33 or #34	147
36	(#30 and #35)	9

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 29.04.2022.

1	'Zanubrutinib'/syn AND [embase]/lim	527
2	'Zanubrutinib'/exp AND [embase]/lim	501
3	'BGB-3111'/syn AND [embase]/lim	527

4	'BGB-3111'/exp AND [embase]/lim	501
5	'Brukinsa'/syn AND [embase]/lim	527
6	'Brukinsa'/exp AND [embase]/lim	501
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	527
8	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	734 252
9	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	605 791
10	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	273
11	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	29 604
12	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	16 150
13	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	298 135
14	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	747 042
15	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	49 945
16	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 431
17	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	67 377
18	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 753
19	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	429 476
20	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	30 084
21	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	30 184
22	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	21 724
23	cba:ab,ti AND [embase]/lim	12 053
24	cea:ab,ti AND [embase]/lim	33 582
25	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 333
26	tility*:ab,ti AND [embase]/lim	59
27	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	26 472
28	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	37 994
29	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	167 447
30	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2 125 575
31	#7 AND #30	88

Ryc. 41. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 53. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Castillo JJ, Yang K, Liu R, et al. Cost-effectiveness of zanubrutinib versus ibrutinib in adult patients with Waldenström macroglobulinemia in the United States. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:15_suppl, e18856-e18856.	Abstrakt konferencyjny
Castillo JJ, Yang K, Liu R, et al. Cost-effectiveness of zanubrutinib versus ibrutinib in adult patients with waldenstrom macroglobulinemia. <i>HemaSphere</i> 2021 5:SUPPL 2 (564).	Abstrakt konferencyjny

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 10.05.2022;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 54). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 42).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci z makroglobulinemii Waldenströma
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Do przeglądu nie zakwalifikowano żadnego badania. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 55.

Wyniki porównano z wynikami przeglądu Golicki 2020, w którym analizowano zestawienie użyteczności z EQ-5D w populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi. W tym przeglądzie (aktualnym na wrzesień 2018) wskazano na jedno, to samo badanie dotyczące WM (Dimopoulos 2017), którego ostatecznie również nie włączono do głównego przeglądu.

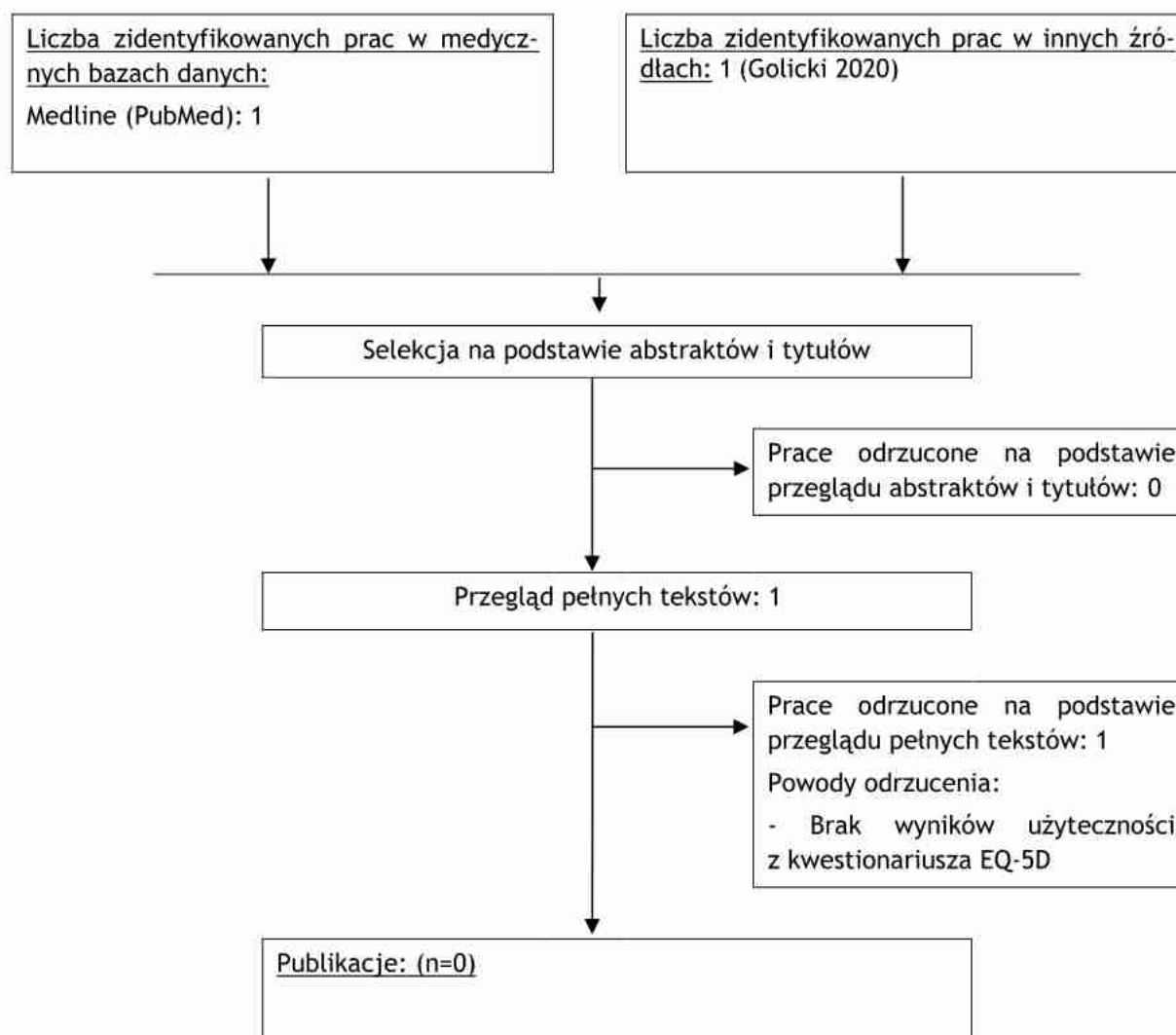
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 10.05.2022.

1	Waldenström's macroglobulinemia	6 519
2	EQ 5D[Text Word]	10 663
3	EuroQoL[Text Word]	7 201
4	#2 or #3	13 864
5	#1 and #4	1

Tab. 55. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iINNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Feb;18(2):241-250.	Brak wyników użyteczności z kwestionariusza EQ-5D.

Ryc. 42. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



### 7.3 Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku (Tab. 56). Ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r. i w 2021 r., spowodowane pandemią COVID-19, zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. Szczegółowe wyjaśnienie zamieszczono w rozdz. 2.7.3.

Tab. 56. Tablice trwania życia (████████)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	██████	██████	51	██████	██████
1	██████	██████	52	██████	██████
2	██████	██████	53	██████	██████
3	██████	██████	54	██████	██████
4	██████	██████	55	██████	██████
5	██████	██████	56	██████	██████
6	██████	██████	57	██████	██████
7	██████	██████	58	██████	██████
8	██████	██████	59	██████	██████
9	██████	██████	60	██████	██████
10	██████	██████	61	██████	██████
11	██████	██████	62	██████	██████
12	██████	██████	63	██████	██████
13	██████	██████	64	██████	██████
14	██████	██████	65	██████	██████
15	██████	██████	66	██████	██████
16	██████	██████	67	██████	██████
17	██████	██████	68	██████	██████
18	██████	██████	69	██████	██████
19	██████	██████	70	██████	██████
20	██████	██████	71	██████	██████
21	██████	██████	72	██████	██████
22	██████	██████	73	██████	██████
23	██████	██████	74	██████	██████
24	██████	██████	75	██████	██████
25	██████	██████	76	██████	██████
26	██████	██████	77	██████	██████
27	██████	██████	78	██████	██████
28	██████	██████	79	██████	██████
29	██████	██████	80	██████	██████
30	██████	██████	81	██████	██████
31	██████	██████	82	██████	██████
32	██████	██████	83	██████	██████
33	██████	██████	84	██████	██████
34	██████	██████	85	██████	██████
35	██████	██████	86	██████	██████
36	██████	██████	87	██████	██████
37	██████	██████	88	██████	██████
38	██████	██████	89	██████	██████
39	██████	██████	90	██████	██████
40	██████	██████	91	██████	██████
41	██████	██████	92	██████	██████
42	██████	██████	93	██████	██████



Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
43	████	████	94	████	████
44	████	████	95	████	████
45	████	████	96	████	████
46	████	████	97	████	████
47	████	████	98	████	████
48	████	████	99	████	████
49	████	████	100	████	████
50	████	████	-		



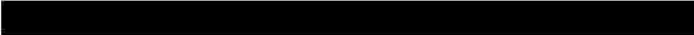







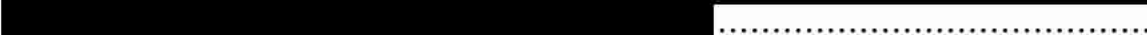

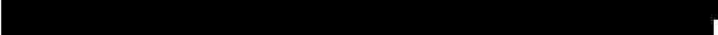

## 7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 57 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (Komunikat DGL, Refundacja 2021) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. (Obwieszczenie MZ)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 (Metody)
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.14
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin



Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu. ....	11
Ryc. 2. Określenie prawdopodobieństwa przejść w modelu. ....	11
Ryc. 3. Krzywa PFS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	15
Ryc. 4. Krzywa OS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	15
Ryc. 5. Krzywa TTD porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	16
Ryc. 6. Wykres zlogarytmowanego hazardu vs zlogarytmowany czas dla PFS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	16
Ryc. 7. Wykres zlogarytmowanego hazardu vs zlogarytmowany czas dla OS porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	17
Ryc. 8. Wykres zlogarytmowanego hazardu vs zlogarytmowany czas dla TTD porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	17
Ryc. 9. Wizualne dopasowanie rozkładów do krzywych PFS dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	18
Ryc. 10. Wizualne dopasowanie rozkładów do krzywych OS dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	19
Ryc. 11. Wizualne dopasowanie rozkładów do krzywych TTD dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem. ....	20
 .....	21
 .....	21
 .....	22
 .....	22
 .....	23
 .....	25
 .....	25
 .....	26
 .....	27
 .....	28
 .....	29
 .....	30
 .....	31
 .....	31

[REDACTED] .....	32
[REDACTED] .....	32
[REDACTED] .....	33
[REDACTED] .....	35
[REDACTED] .....	35
[REDACTED] .....	36
[REDACTED] .....	36
[REDACTED] .....	37
[REDACTED] .....	37
[REDACTED] .....	73
[REDACTED] ..	73
[REDACTED] .....	74
[REDACTED] .....	74
[REDACTED] .....	75
[REDACTED] .....	75

Ryc. 41. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). .....	84
--	----

Ryc. 42. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA). .....	86
--	----

## Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....	7
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji. ....	10
Tab. 3. Podsumowanie założeń dopasowania modeli do krzywych przeżycia dla porównania zanubrutynib vs. ibrutynib.....	13
Tab. 4. Podsumowanie założeń dopasowania modeli do krzywych przeżycia dla porównania zanubrutynib vs. BR. ....	14
Tab. 5. Podsumowanie założeń dopasowania modeli do krzywych przeżycia dla porównania zanubrutynib vs. DRC.....	14
Tab. 6. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS, OS, TTD dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem.....	17
Tab. 7. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS w modelach proporcjonalnych zależnych dla porównania zanubrutynibu z BR. ....	23
Tab. 8. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS, OS, TTD modeli niezależnych (zanubrutynib). ....	24
Tab. 9. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS modeli niezależnych (BR). ....	24
Tab. 10. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS w modelach proporcjonalnych zależnych dla porównania zanubrutynibu z DRC. ....	33
Tab. 11. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS, OS, TTD modeli niezależnych (zanubrutynib). ....	34
Tab. 12. Zestawienie parametrów dopasowania AIC i BIC do krzywych PFS i OS modeli niezależnych (DRC). ....	34
Tab. 13. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu ekonomicznym. ....	39
	41
	41
Tab. 16. Koszt kwalifikacji do programu lekowego (Zarządzenie 43/2022/DGL [Załącznik 1]). ...	42
Tab. 17. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 43/2022/DGL [Załącznik 2]). ....	43
Tab. 18. Koszt za mg ibrutynibu (Obwieszczenie MZ).....	45
Tab. 19. Dawkowanie w schematach chemioterapii. ....	46
Tab. 20. Szacowanie kosztu podania bendamustyny i rytuksymabu. ....	46
Tab. 21. Szacowanie kosztu podania deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu. ....	46
Tab. 22. Oszacowanie kosztu za mg deksametazonu (Obwieszczenie MZ). ....	47
Tab. 23. Oszacowanie kosztu za mg cyklofosfamidu (Obwieszczenie MZ). ....	48
Tab. 24. Wycena hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Załącznik 1]). ....	48

Tab. 25. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Załącznik 1]).	49
Tab. 26. Koszt porady ambulatoryjnej w ramach monitorowania choroby po leczeniu chemioterapią (Zarządzenie 129/2021/DSOZ).	49
Tab. 27. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (AOTMiT 17/2019).	49
Tab. 28. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2019 (Hospicjum 2019).	50
Tab. 29. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 196/2021/DSOZ [Załącznik 1]).	50
Tab. 30. Podsumowanie wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.	51
Tab. 31. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	52
Tab. 32. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	52
Tab. 33. Scenariusze analizy wrażliwości.	55
Tab. 34. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	57
Tab. 35. Założenia w odnalezionym abstrakcie konferencyjnym analizy ekonomicznej.	57
Tab. 36. Wyniki odnalezionego abstraktu analizy ekonomicznej.	58
[Redacted]	60
[Redacted]	61
[Redacted]	62
[Redacted]	63
[Redacted]	63
[Redacted]	65
[Redacted]	66
[Redacted]	67
[Redacted]	68
[Redacted]	69
[Redacted]	70
[Redacted]	71
[Redacted]	72
[Redacted]	72

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 29.04.2022. ....	81
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 29.04.2022. ....	82
Tab. 53. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	84
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 10.05.2022. ....	85
Tab. 55. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia. ....	86
Tab. 56. Tablice trwania życia (██████████) .....	87
Tab. 57 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.). ....	89



## Bibliografia

- 2022.104986.PRBA** Odpowiedź na wniosek Pani Katarzyny Bondaryk o udostępnienie informacji publicznej dotyczącej informacji o finansowaniu produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinibum) o kodzie GTIN nr 0590999195137 we wskazaniu Makroglobulinemia Waldenstroma (ICD-10: C88.0) (pismo z dn. 16.03.2022, odpowiedź z dn. 29.03.2022 r.).
- AOTMiT 17/2019** Analiza ekonomiczna Ibrutinib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. AOTMiT, zlec. 17/2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/017/AW/17\\_aw\\_ot.4331.2.2019\\_imbruvica\\_cll\\_ae.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AW/17_aw_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_ae.pdf) [dostęp: 26.04.2022].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- [REDACTED]** [REDACTED]
- AU-003** Badanie I/II fazy zanubrutynibu u pacjentów z chłoniakami B-komórkowymi. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343120> [dostęp: 26.04.2022].
- [REDACTED]** [REDACTED]
- Castillo 2021** Castillo JJ, Yang K, Liu R, et al. Cost-effectiveness of zanubrutinib versus ibrutinib in adult patients with Waldenström macroglobulinemia in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15\_suppl, e18856-e18856.
- ChPL Brukinsa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Brukinsa® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 04.04.2022].
- ChPL Imbruvica** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 04.04.2022].
- Dimopoulos 2007** Dimopoulos MA, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3344-3349.
- Dimopoulos 2017** Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):241-250.
- Dimopoulos 2018** Dimopoulos MA, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2399-2410.
- Dolan 1997** Dolan P, Kahneman D. Interpretations Of Utility And Their Implications For The Valuation Of Health\*. *The Economic Journal.* 2008;118(525):215-234.
- Golicki 2019** Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics.* 2019 Sep;37(9):1165-1176.
- Golicki 2020** Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health.* 2020 Jul;23(7):953-968.
- GUS 2019** Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> [dostęp: 20.04.2022].

<b>GUS 2022</b>	<a href="https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html">https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html</a> [dostęp: 05.12.2022].
<b>Hospicjum 2019</b>	Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2019. <a href="http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2020/09/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-ZA-2019.pdf">http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2020/09/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-ZA-2019.pdf</a> [dostęp: 26.04.2022].
<b>Komunikat DGL</b>	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2022 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8292.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8292.html</a> [dostęp: 05.12.2022].
<b>NICE TA429</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta429">https://www.nice.org.uk/guidance/ta429</a> [dostęp: 9.05.2022].
<b>NICE TA491</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta491/">https://www.nice.org.uk/guidance/ta491/</a> [dostęp: 26.04.2022].
<b>NICE TA502</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta502">https://www.nice.org.uk/guidance/ta502</a> [dostęp: 9.05.2022].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r</a> [dostęp: 5.1.2022].
<b>PTOK 2020</b>	Lech-Marańda E. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2.8. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenstroma_chloniak_limfoplazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenstroma_chloniak_limfoplazmocytowy_200520.pdf</a> [dostęp: 26.04.2022].
<b>RDTL 2022</b>	Komunikat Ministra Zdrowia z dn. 20 lutego 2022 r. w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <a href="https://www.gov.pl/at-tachment/57dc5369-c6a7-4f88-9d6e-0fb7de33012c">https://www.gov.pl/at-tachment/57dc5369-c6a7-4f88-9d6e-0fb7de33012c</a> [dostęp: 07.06.2022].
<b>Refundacja 2021</b>	Raport refundacyjny za rok 2021. Programy lekowe i chemioterapia. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html</a> [dostęp: 11.05.2022].
<b>Rozporządzenie MZ</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.
<b>Tadeschi 2015</b>	Tedeschi A, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2015;56(9):2637-2642.
<b>Tam 2020 (ASPEN)</b>	Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutynib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i> . 2020 Oct 29;136(18):2038-2050.

Treon 2015	Treon SP, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372(15):1430-1440.
Uchwała 3/2022/IV	Uchwała Rady NFZ nr 3/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. Plik: IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe.xlsx, Arkusz: Zbiorcza <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html</a> [dostęp: 11.05.2022].
van Hout 2012	van Hout B, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health.</i> 2012;15(5):708-715.
WMUK 2018	WMUK First UK Waldenström's Macroglobulinaemia Registry Report. 2018 <a href="https://e-dendrite.com/Publishing/Reports/Macroglobulinaemia/WM2018.pdf">https://e-dendrite.com/Publishing/Reports/Macroglobulinaemia/WM2018.pdf</a> [dostęp: 2022.04.26].
Zarządzenie 129/2021/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie 196/2021/DSOZ [Zał.1]	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/117/Zarz%C4%85dzenie-196_2021_DSOZ">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/117/Zarz%C4%85dzenie-196_2021_DSOZ</a> [dostęp: 2022.04.26].
Zarządzenie 43/2022/DGL [Zał.1]	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 43/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL</a> [dostęp: 2022.04.26].
Zarządzenie 43/2022/DGL [Zał.2]	Załącznik Nr 2 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 43/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL</a> [dostęp: 2022.04.26].
Zarządzenie 44/2022/DGL [Zał.1]	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 44/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/</a> [dostęp: 2022.04.26].