

ANALIZA EKONOMICZNA



LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ Z WYKORZYSTANIEM ZANUBRUTYNIBU (BRUKINSA®)

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 lutego 2023 r.

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeiGene Switzerland GmbH

Aeschengraben 27
CH-4051 Basel

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel.....	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	13
2. METODYKA	16
2.1. Technika analityczna.....	16
2.2. Struktura modelu.....	17
2.3. Populacja docelowa.....	23
2.4. Porównywane interwencje.....	24
2.5. Perspektywa analizy.....	24
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	25
2.7. Efekty zdrowotne.....	25
2.8. Koszty.....	28
■ [REDAKTORZ].....	28
2.10. Dyskontowanie.....	28
2.11. Korekta połowy cyklu.....	29
2.12. Próg opłacalności.....	29
2.13. Analiza wrażliwości.....	29
3. DANE ŹRÓDŁOWE	32
3.1. Charakterystyka populacji.....	32
3.2. Śmiertelność naturalna.....	32
3.3. Efektywność interwencji.....	37
3.4. Zdarzenia niepożądane.....	63
3.5. Kolejne linie leczenia.....	65
3.6. Użyteczności stanów zdrowia.....	81
3.7. Dawkowanie.....	87
3.8. Względna intensywność dawki.....	88
3.9. Koszty.....	89
4. WYNIKI	104
■ [REDAKTORZ].....	104
■ [REDAKTORZ].....	113

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	127
■ [REDAKCYJNE]	127
■ [REDAKCYJNE]	134
6. WALIDACJA	142
6.1. Walidacja wewnętrzna	142
6.2. Walidacja konwergencji	142
6.3. Walidacja zewnętrzna	142
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	149
8. OGRANICZENIA	151
9. DYSKUSJA	153
10. BIBLIOGRAFIA	156
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	161
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	167
ANEKS A.	170
A.1. Strategie wyszukiwania	170
■ [REDAKCYJNE]	174

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AKA	Akalabrutynib
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (<i>Bruton tyrosine kinase</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCA	Analiza kosztów-konsekwencji (<i>Cost-consequence analysis</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLB	Chlorambucyl
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-minimization analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
Del17p	Delecja 17p
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	Ibrutynib
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IRC	Ocena niezależnej komisji (<i>Independent review committee</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network metaanalysis</i>)
OBI	Obinutuzumab
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic lymphocytic leukemia</i>)
PD	Stan po progresji (<i>Progressed disease</i>)
PF	Stan wolny od progresji choroby (<i>Progression-free</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PL	Program Lekowy
PPS	Przeżycie po progresji

(Post-progression survival)

PrePS	Czas przeżycia przed wystąpieniem progresji <i>(Pre-progression survival)</i>
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości <i>(Probabilistic sensitivity analysis)</i>
PSM	Model typu <i>partitioned survival</i> <i>(Partitioned survival model)</i>
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-adjusted life years)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
RDI	Względna intensywność dawki <i>(Relative dose intensity)</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>(Risk sharing scheme)</i>
RTX	Rytuksymab <i>(Rituximab)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard deviation)</i>
SE	Błąd standardowy <i>(Standard error)</i>
SLL	Chłoniak z małych limfocytów <i>(Small lymphocytic lymphoma)</i>
TTD	Czas do przerwania leczenia <i>(Time to treatment discontinuation)</i>
TTO	Metoda handlowania czasem <i>(Time trade off)</i>
TTP	Czas do wystąpienia progresji <i>(Time to progression)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>
VEN	Wenetoklaks <i>(Venetoclax)</i>
ZAN	Zanubrutynib

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacji docelowej zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:

[Redacted text]

■ Metodyka

Definicja populacji docelowej w niniejszej analizie jest zgodna z zapisami projektu programu lekowego dla ocenianej interwencji i są to dorośli pacjenci:

[Redacted text]

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii ZAN w porównaniu do opcjonalnych sposobów leczenia w warunkach polskich, którymi są:

[Redacted text]

W populacji pacjentów z PBL [Redacted] analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo kosztów-efektywności) dla porównań ZAN vs BEND + RTX i ZAN vs CLB + RTX oraz analizy minimalizacji kosztów dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA i ZAN vs VEN + OBI.

W populacji pacjentów [REDAKTOWANE] analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA, ZAN vs BEND + RTX, analizy minimalizacji kosztów dla porównania ZAN vs VEN + RTX oraz analizy konsekwencji kosztów dla porównania ZAN vs VEN mono.

Wykorzystano dwa modele ekonomiczne dostarczone przez Zamawiającego ([REDAKTOWANE]), które dostosowano do warunków polskich. Oba modele opierają się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan wolny od progresji choroby, stan progresji oraz zgon. [REDAKTOWANE] obliczenia prowadzone są z wykorzystaniem modelu Markowa, natomiast w przypadku [REDAKTOWANE] wykorzystano technikę „*partitioned survival*”. Oba modele umożliwiają śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 30 letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 4-tygodniowego.

W ramach dostosowania modeli do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych i progów opłacalności), wprowadzeniu polskich danych kosztowych oraz danych o zużyciu zasobów oraz śmiertelności ogólnej, uzupełnieniu arkuszy wynikowych (cena progowa), a także dostosowaniu danych dla efektywności i użyteczności stanów zdrowia.

Charakterystyki początkowe populacji docelowej z PBL przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badań RCT dla ZAN: SEQUOIA [REDAKTOWANE] i ALPINE ([REDAKTOWANE]).

Dane dotyczące skuteczności ZAN i BEND + RTX [REDAKTOWANE] PBL zaczerpnięto z badania SEQUOIA. Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie ZAN względem CLB + RTX. W związku z tym efektywność schematu CLB + RTX w zakresie czasu do wystąpienia progresji określono w oparciu o porównanie pośrednie względem ZAN. Z uwagi na ograniczoną liczbę zdarzeń po progresji zarejestrowanych w badaniu SEQUOIA efektywność po progresji choroby określono w oparciu o dane z badań klinicznych dla interwencji stosowanych w 2. linii leczenia.

Dane dotyczące skuteczności ZAN i IBR [REDAKTOWANE] zaczerpnięto z badania ALPINE. Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe porównanie ZAN względem pozostałych komparatorów. W związku z tym efektywności schematów AKA i VEN + RTX określono w oparciu o porównanie pośrednie względem ZAN.

Użyteczności stanów zdrowia dla obu populacji określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną. Koszty jednostkowe ZAN określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia, danych NFZ z serwisu Ikar Pro i przetargów szpitalnych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne

współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 175 926 zł. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

Wnioski końcowe

[Redacted Text Block 1]

[Redacted Text Block 2]

[Redacted Text Block 3]

[Redacted Text Block 4]

[Redacted Text Block 5]

[Redacted Text Block 6]

[Redacted Text Block 7]

[Redacted Text Block 8]

[Redacted Text Block 9]

[Redacted Text Block 10]

[Redacted Text Block 11]

[Redacted Text Block 12]

[Redacted Text Block 13]

[Redacted Text Block 14]

[Redacted Text Block 15]

[Redacted Text Block 16]

[Redacted Text Block 17]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacjach zgodnych z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:

[Redacted text]

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

POPULACJA

[Redacted text]

INTERWENCJA

Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

- ibrutynib (IBR),
- akalabrutynib (AKA).
- wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN + OBI),
- bendamustyna z rytuksymabem (BEND + RTX),
- chlorambucyl z rytuksymabem (CLB + RTX),

- ibrutynib (IBR),
- akalabrutynib (AKA)
- wenetoklaks z rytuksymabem (VEN + RTX),
- bendamustyna z rytuksymabem (BEND + RTX),
- wenetoklaks w monoterapii (VEN mono).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY, ang. *life years*),
- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną [2], w ramach której odnaleziono badania randomizowane (RCT, ang. *randomized clinical trials*) SEQUOIA [3] dla porównania ZAN vs BEND + RTX [REDACTED] i ALPINE [4] dla porównania ZAN vs IBR [REDACTED]. W badaniach tych wykazano wyższą skuteczność ZAN w porównaniu z komparatorami w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), w szczególności:

- HR dla PFS dla porównania ZAN vs BEND + RTX: 0,33 [0,22; 0,49],

- HR dla PFS dla porównania ZAN vs IBR: 0,65 [0,49; 0,86],

gdzie HR oznacza hazard względny (ang. *hazard ratio*).

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio ZAN z pozostałymi komparatorami.

[REDACTED]

- o HR dla PFS dla porównania ZAN vs CLB + RTX: [REDACTED]

- o HR dla PFS dla porównania ZAN vs BEND + RTX: [REDACTED]

Ponadto w przypadku porównania ZAN vs AKA [REDACTED]

uzyskano wartości HR wskazujące na [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto w badaniu RCT porównującym bezpośrednio AKA i IBR (ELEVATE-RR [5]) wykazano porównywalną skuteczność dla tych leków w zakresie PFS (HR = 1,00 [0,79; 1,27]). W konsekwencji, biorąc pod uwagę wykazaną wyższą skuteczność ZAN w porównaniu z IBR w zakresie PFS (w badaniu ALPINE) i porównywalną skuteczność IBR i AKA, można domniemywać wyższej skuteczności ZAN w porównaniu do AKA.

W ramach przeprowadzonych porównań [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [6] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*) lub analizy efektywności kosztów (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń w przypadku porównań, dla których wykazano istotną statystycznie przewagę ZAN, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Analizę CUA i CEA przeprowadzono również dla porównania ZAN vs AKA [REDACTED] PBL. W pozostałych przypadkach analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*). Podejście to jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

W zakresie porównania z VEN mono [REDACTED] w ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników, jako że brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ZAN vs VEN mono. W konsekwencji dla tego porównania

przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA, ang. *cost-consequence analysis*). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów m.in. w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami – taka sytuacja ma miejsce w analizowanym przypadku.

W poniższej tabeli podsumowano założenia odnośnie do techniki analitycznej (Tabela 5).

Tabela 5.
Technika analityczna

Porównanie	Technika analityczna
ZAN vs BEND + RTX	CUA / CEA
ZAN vs CLB + RTX	CUA / CEA
ZAN vs VEN + OBI	CMA
ZAN vs IBR	CMA
ZAN vs AKA	CMA
ZAN vs IBR	CUA / CEA
ZAN vs AKA	CUA / CEA
ZAN vs VEN + RTX	CMA
ZAN vs BEND + RTX	CUA / CEA
ZAN vs VEN mono	CCA

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane SEQUOIA i ALPINE, w których wykazano wyższość ZAN z wybranymi komparatorami – BEND + RTX i IBR. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8] nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [9].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

Analizę ekonomiczną dla porównania ZAN vs VEN mono przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. Obliczenia dla tego porównania przeprowadzono w dwóch wariantach. W wariacie I przyjęto, że efektywność schematu VEN mono jest taka jak efektywność VEN + RTX. Biorąc pod uwagę, że porównanie ZAN vs VEN + RTX przeprowadzono jako CMA (por. rozdz. 1.2), przyjmując skuteczność VEN + RTX na poziomie skuteczności ZAN, również w przypadku porównania ZAN vs VEN mono założono, że schematy te są jednakowo skuteczne. W konsekwencji przedstawione wyniki dotyczyły wyłącznie kosztów leczenia (analiza kosztów). W wariacie II założono, że skuteczność ZAN jest zgodna z wynikami badania SEQUOIA, natomiast skuteczność VEN mono jest zgodna z wynikami badania Jones 2018 [10] (jedynego włączonego do analizy klinicznej badania dla VEN mono, będącego wieloośrodkowym, otwartym badaniem drugiej fazy, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VEN mono [REDACTED]). W tym wariacie oszacowano zarówno wyniki dotyczące kosztów terapii, jak i uzyskanych efektów zdrowotnych. Ze względu na dużą heterogeniczność badań ALPINE i Jones 2018 nie wyznaczono wyników inkrementalnych.

2.2. Struktura modelu

2.2.1. Analiza kosztów-użyteczności / analiza kosztów-efektywności

W analizie wykorzystano dostarczone przez Zamawiającego dwa modele globalne, które dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie

zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelach spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Otrzymane modele ekonomiczne pozwalają na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem dwóch różnych technik modelowania:

- modelu Markowa,
- model typu PSM (*partitioned survival model*).

Pierwsze z wymienionych podejść dotyczy modelu oceniającego ZAN [REDACTED], natomiast drugie podejście dotyczy [REDACTED]. W modelu Markowa do określenia skuteczności porównywanych terapii wykorzystano dane kliniczne w zakresie TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*), PrePS (przeżycie w stanie bez progresji, ang. *pre-progression survival*) i PPS (przeżycie po progresji, ang. *post-progression survival*). W modelu PSM wykorzystano dane kliniczne w zakresie PFS (ang. *progression-free survival*) i OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*). W obu podejściach skonstruowane modele opierają się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan PF (stan wolny od progresji choroby, ang. *progression-free*), stan PD (stan po progresji, ang. *progressed disease*) oraz zgon.

Przyjęcie różnych struktur modelu dla analizowanych populacji związane jest ze specyfiką tych populacji. Model PSM jest standardowo stosowany w analizach dla wskaźników onkologicznych. Niemniej jednak, [REDACTED] zastosowanie takiego modelu uniemożliwiłoby wiarygodną ekstrapolację przeżycia pacjentów ze względu na niedojrzałe dane z badania SEQUOIA (16 zgonów w ramieniu ZAN i 14 zgonów w ramieniu BEND + RTX, przy medianie okresu obserwacji równej 26,2 miesiący). W konsekwencji konieczne było modelowanie [REDACTED]. Ponadto należy mieć na uwadze, że dobór terapii stosowanych w kolejnej linii ma istotny wpływ na przeżycie pacjentów – aspekt ten można odzwierciedlić jedynie w przypadku modelu Markowa. W przypadku [REDACTED], model PSM jest odpowiedni do przeprowadzenia wiarygodnej analizy. [REDACTED]

[REDACTED] We wcześniejszych analizach dla PBL ocenianych przez AOTMiT stosowano obydwa typy modeli, przy czym najczęściej stosowany był model PSM, natomiast model Markowa zastosowano w niedawno ocenianych analizach dla AKA i IBR stosowanych w pierwszej linii [11, 12].

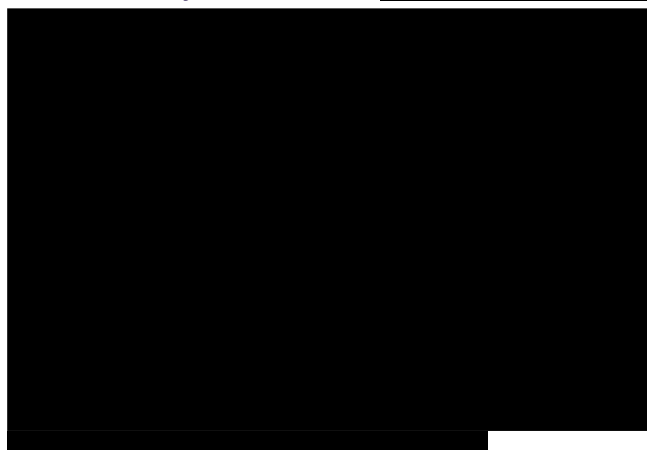
Długość cyklu w obu modelach wynosi 4 tygodnie (28 dni).

2.2.1.1. [REDAKTOWANE] MODEL MARKOWA

W ramach analizy [REDAKTOWANE] wykorzystano model semi-Markowa. Model składa się z trzech wymienionych wcześniej głównych stanów zdrowia określających zaawansowanie choroby (PF, PD, zgon).

Uproszczona struktura modelu przedstawiona została poniżej.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu Markowa [REDAKTOWANE]



Przeżycie całkowite (OS) oszacowano przy użyciu trzech prawdopodobieństw przejścia:

- TTP: prawdopodobieństwo przejścia z PF do PD,
- PrePS: prawdopodobieństwo zgonu podczas PF, tj. prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PF do stanu zgon,
- PPS: prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PD do stanu zgon.

W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci z kohorty znajdują się w stanie PF. Stan PF obejmuje pacjentów, którzy żyją i nie wystąpiła u nich progresja choroby. W kolejnych cyklach mogą oni pozostać w tym stanie zdrowia, przejść do stanu PD lub do stanu zgon. Zależne od czasu prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PF do stanu PD wyznaczono na podstawie krzywej TTP dla każdej interwencji. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PF do stanu zgon określono w oparciu o krzywą PrePS z badania SEQUOIA i skorygowano o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (w celu zapewnienia, że prawdopodobieństwo zgonu związane z chorobą nie przekracza odpowiedniego prawdopodobieństwa w populacji ogólnej).

Stan PD obejmuje pacjentów, którzy żyją i u których wystąpiła progresja choroby. Pacjenci, którzy trafią do stanu PD, w kolejnych cyklach mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu zgon. Stan zgon jest stanem terminalnym, w którym pacjent pozostaje do końca trwania symulacji. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PD do stanu zgon określono w oparciu o krzywą PPS i skorygowano o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej. Krzywą PPS należy rozumieć jako krzywą przeżycia po progresji [REDAKTOWANE] (tj. krzywą przeżycia po progresji na ZAN lub

komparatorze). Dane dotyczące okresu po wystąpieniu progresji choroby w badaniu SEQUOIA uwzględniające punkt odcięcia w maju 2021 roku są niedojrzałe (jedynie 27 z 241 (11,2%) pacjentów otrzymujących ZAN i 59 z 238 (24,8%) pacjentów stosujących schemat BEND + RTX doświadczyło progresji choroby w badaniu SEQUOIA). W związku z tym brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego modelowania przeżycia po progresji w oparciu o to badanie. W konsekwencji modelowanie przebiegu choroby w stanie PD przeprowadzono z zastosowaniem danych z innych zidentyfikowanych badań klinicznych. – PPS modelowano na podstawie krzywych OS raportowanych w badaniach dla poszczególnych interwencji [redacted]. Wykorzystano badania randomizowane [redacted]: MURANO (dla terapii VEN + RTX i BEND + RTX) [13] oraz RESONATE (dla IBR i AKA) [14]. Charakterystykę tych badań przedstawiono w rozdz. 3.5.1.2.

Czas trwania leczenia pacjentów określono na podstawie krzywej czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*), przy czym koszty schematu BEND + RTX oraz jego podania określone są faktycznie na podstawie krzywej TTD, natomiast koszty pozostałych leków i ich podania oszacowano w oparciu o czas do wystąpienia progresji lub zgonu (tj. krzywą TTD utożsamiono z krzywą odzwierciedlającą czas do progresji lub zgonu wyznaczoną na podstawie krzywych TTP i PrePS, uzasadnienie przyjętego podejścia przedstawiono w rozdz. 3.3.1.3). Po przerwaniu leczenia pacjenci mogą przejść na kolejną linię leczenia. W celu określenia czasu trwania terapii w kolejnej linii wykorzystano krzywe PFS dla terapii stosowanych w kolejnej linii, spójnie z założeniami przyjętymi dla oszacowania przeżycia w stanie PD.

Dodatkowo, zgodnie ze standardową praktyką opracowywania modeli onkologicznych, w modelu zastosowano następujące ograniczenia, aby zapewnić logiczny przepływ pacjentów między stanami w każdym cyklu:

- Prawdopodobieństwo zgonu w analizowanej populacji ograniczone zostało przez śmiertelność w populacji ogólnej w każdym cyklu. Założenie to zapewnia, że w każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu modelowanej populacji jest większe lub równe prawdopodobieństwu dla populacji ogólnej.
- Czas trwania leczenia został ograniczony przez czas do progresji/zgonu, co odzwierciedla fakt, że leczenie porównywanymi interwencjami należy stosować do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności (patrz rozdz. 3.6). Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztów związanych z pobytem w poszczególnych stanach oraz przypisanych im użyteczności.

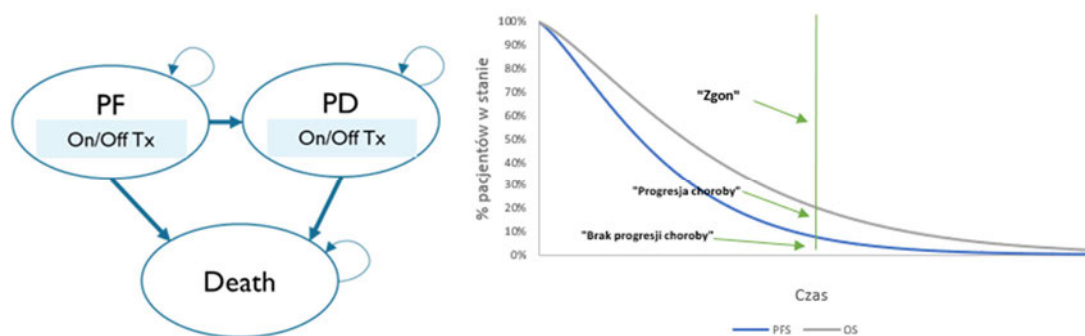
2.2.1.2. [redacted] MODEL PSM

W ramach analizy dla populacji odpornej/nawrotowej wykorzystano model PSM. Model składa się z trzech głównych stanów zdrowia (PF, PD i zgon).

Uproszczona struktura modelu została przedstawiona poniżej.

Rysunek 2.

Schemat struktury modelu PSM – [REDACTED]



W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci z kohorty znajdują się w stanie PF. Stan PF obejmuje pacjentów, którzy żyją i nie wystąpiła u nich progresja choroby. W kolejnych cyklach stan zdrowia pacjentów modelowany jest przez krzywe PFS i OS, tzn.:

- odsetek pacjentów w stanie PF w danym cyklu określony jest przez wartość PFS,
- odsetek pacjentów w stanie zgon w danym cyklu określony jest przez wartość $1-OS$,
- odsetek pacjentów w stanie PD w danym cyklu określony jest przez wartość $OS-PFS$.

Czas trwania leczenia pacjentów określono na podstawie krzywej TTD, przy czym koszty IBR (koszty leku oraz podania) określone są faktycznie na podstawie krzywej TTD, natomiast koszty pozostałych leków i ich podania oszacowano w oparciu o krzywą PFS (tj. krzywą TTD utożsamiono z krzywą PFS, uzasadnienie przyjętego podejścia przedstawiono w rozdz. 3.3.2.3).

Po przerwaniu leczenia pacjenci mogą przejść na kolejną linię leczenia. Koszty kolejnych linii leczenia wyznaczone są w oparciu o określony średni czas trwania terapii i naliczane z góry w momencie progresji. Nie są przy tym uwzględnione dodatkowe założenia odnośnie do efektywności leczenia w kolejnej linii. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja w danym cyklu (potrzebny w celu oszacowania kosztu kolejnej linii) oszacowany jest jako różnica odsetka nowych progresji i odsetka nowych zgonów w danym cyklu, tj.:

$$NewPD(n) = (PFS(n - 1) - PFS(n)) - (OS(n - 1) - OS(n)),$$

gdzie: $NewPD(n)$ oznacza odsetek nowych progresji w cyklu n , $PFS(n)$ oznacza odsetek pacjentów bez progresji w cyklu n , a $OS(n)$ oznacza odsetek pacjentów żyjących w cyklu n . Takie podejście może zaniżać odsetek pacjentów progresujących w danym cyklu, gdyż redukuje odsetek pacjentów opuszczających stan PF nie tylko o zgony w stanie PF, ale o wszystkie zgony w danym cyklu (a więc również o zgony, które nastąpiły w stanie PD). Brak jest jednak możliwości bardziej precyzyjnego oszacowania odsetka progresujących, a biorąc pod uwagę fakt, że ZAN jest bardziej lub równie

skuteczny jak komparatory, zastosowane podejście jest konserwatywne (w większym stopniu zaniżane są koszty kolejnej linii w ramieniu ZAN niż w ramieniu komparatorów).

Dodatkowo, zgodnie ze standardową praktyką opracowywania modeli PSM w chorobach onkologicznych, w modelu zastosowano następujące ograniczenia, aby zapewnić logiczny przepływ pacjentów w każdym cyklu:

- Prawdopodobieństwo zgonu w analizowanej populacji ograniczone zostało przez śmiertelność w populacji ogólnej w każdym cyklu. Założenie to zapewnia, że w każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu modelowanej populacji jest większe lub równe prawdopodobieństwu dla populacji ogólnej.
- Krzywa PFS została ograniczona przez OS, co oznacza, że liczba pacjentów w stanie zdrowia wolnym od progresji nie może przekraczać całkowitej liczby żyjących pacjentów.
- Czas trwania leczenia został ograniczony przez PFS, co odzwierciedla fakt, że leczenie porównywanymi interwencjami należy stosować do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności (patrz rozdz. 3.6). Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztów związanych z pobytem w poszczególnych stanach oraz przypisanych im użyteczności.

2.2.2. Analiza minimalizacji kosztów

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modeli ekonomicznych opisanych w rozdz. 2.2.1 (wariant określony dalej jako wariant podstawowy CMA). Przyjęto metodykę zgodną z metodyką zastosowaną w analizie kosztów-użyteczności, przy czym ze względu na stwierdzony brak różnic w efektywności ZAN i komparatorów, dla których przeprowadzono CMA, przyjęto jednakowe krzywe dla efektywności:

- [REDAKTOWANE] przyjęto jednakowe krzywe TTP oraz PrePS, a także jednakowe krzywe PPS (tj. jednakowe OS dla przeżycia [REDAKTOWANE]) w celu zapewnienia braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencjami porównywanymi w ramach CMA, przy czym dla wszystkich interwencji porównywanych w ramach CMA przyjęto krzywe jak dla ZAN,
- [REDAKTOWANE] przyjęto jednakowe krzywe PFS i OS, przy czym dla wszystkich interwencji porównywanych w ramach CMA przyjęto krzywe jak dla ZAN.

Dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów przy zastosowaniu alternatywnego, uproszczonego podejścia, polegającego na porównaniu kosztów w rocznym horyzoncie czasowym (wariant określony dalej jako wariant dodatkowy CMA). Podejście takie jest zgodne z metodyką przyjętą przy porównaniu kosztów we wcześniejszych analizach ocenianych przez AOTMiT i/lub analizach weryfikacyjnych, w szczególności:

- w analizie ekonomicznej dla IBR w opornej/nawrotowej PBL z 2022 r. [15], gdzie zastosowano 2-letni horyzont CMA dla porównania IBR vs VEN + RTX,
- w analizie weryfikacyjnej dla AKA w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL z 2021 r. [16], gdzie zastosowano roczny horyzont obliczeń własnych Agencji dla porównania AKA vs VEN + OBI,
- w analizie ekonomicznej dla VEN + RTX w opornej/nawrotowej PBL z 2020 r. [17], gdzie zastosowano roczny horyzont obliczeń własnych Agencji dla porównania VEN + RTX vs IBR.

2.2.3. Analiza konsekwencji kosztów

Analizę konsekwencji kosztów przeprowadzono dla porównania ZAN vs VEN mono [REDACTED]. Ze względu na dużą heterogeniczność badań włączonych do przeglądu systematycznego w analizie klinicznej (badania ALPINE i Jones 2018 [10]), nie przeprowadzono porównania pośredniego. W związku z tym, wiarygodne porównanie ZAN i VEN mono nie jest możliwe. W konsekwencji zdecydowano o przeprowadzeniu analizy przyjmując założenie, że efektywność schematu VEN mono jest taka, jak efektywność VEN + RTX. Biorąc pod uwagę, że porównanie ZAN vs VEN + RTX przeprowadzono jako CMA (por. rozdz. 1.2) przyjmując skuteczność VEN + RTX na poziomie skuteczności ZAN, również w przypadku porównania ZAN vs VEN mono założono, że schematy te są jednakowo skuteczne. Wariant ten jest w dalszej części określany jako wariant podstawowy CCA.

Dodatkowo, przeprowadzono alternatywne porównanie przyjmując, że skuteczność ZAN jest zgodna z wynikami badania SEQUOIA, natomiast skuteczność VEN mono jest zgodna z wynikami badania Jones 2018. W tym wariantcie obliczeń uwzględniono wyniki dla ZAN uzyskane w modelu ekonomicznym oraz przeprowadzono uproszczone oszacowanie kosztów, LY i QALY dla VEN mono w oparciu o wyniki skuteczności raportowane w badaniu Jones 2018. Jednocześnie, w podejściu tym pominięto koszty kolejnych linii leczenia. Wariant ten jest w dalszej części określany jako wariant dodatkowy CCA.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono porównanie ZAN z następującymi komparatorami:

[REDACTED]

- o wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN + OBI),
- o bendamustyna z rytuksymabem (BEND + RTX),
- o chlorambucyl z rytuksymabem (CLB + RTX),
- o ibrutynib (IBR),
- o akalabrutynib (AKA),

[REDACTED]

- o ibrutynib (IBR),
- o akalabrutynib (AKA)
- o wenetoklaks z rytuksymabem (VEN + RTX),
- o bendamustyna z rytuksymabem (BEND + RTX),
- o wenetoklaks w monoterapii (VEN mono).

Schemat dawkowania dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (ChPL), obwieszczenia MZ oraz wytycznych PALG. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim. Ze względu na ujawniające się w dalszej perspektywie konsekwencje zdrowotne PBL w postaci progresji choroby, wpływające na koszty oraz jakość życia, konieczne jest zastosowanie dożywotniego horyzontu czasowego analizy. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [6].

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [6] przetestowano krótszy horyzont czasowy. Jako scenariusz alternatywny przyjęto horyzont równy 15 lat. Taka długość horyzontu stanowi połowę długości horyzontu przyjętej w analizie podstawowej, a ponadto wartość ta

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji określono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- o czas do wystąpienia progresji (TTP, *time to progression*),
- o czas przeżycia przed wystąpieniem progresji (PrePS, *pre-progression survival*),
- o czas do przerwania leczenia lub zgonu (TTD, *time to treatment discontinuation*),
- o jakość życia,
- o występowanie zdarzeń niepożądanych,

- o przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- o przeżycie całkowite (OS),
- o czas do przerwania leczenia lub zgonu (TTD),
- o jakość życia,
- o występowanie zdarzeń niepożądanych.

Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności uwzględnione w obu populacjach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności uwzględnione w analizie

Punkt końcowy	Definicja
Czas do wystąpienia progresji – TTP	<p>TTP definiowany jest jako czas (w tygodniach) od randomizacji do momentu pierwszego wystąpienia progresji choroby.</p> <p>Zasady cenzorowania dla progresji określono zgodnie z wytycznymi FDA [18] w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla pacjentów, u których nie dokonano oceny choroby po momencie włączenia do badania, TTP był cenzorowany w momencie randomizacji. • Dla pacjentów bez udokumentowanej progresji choroby lub zgonu do daty odcięcia, TTP był cenzorowany w momencie ostatniej oceny choroby. • Dla pacjentów, którzy zostali utraceni z obserwacji przed wystąpieniem progresji choroby, TTP był cenzorowany w momencie ostatniej oceny choroby. • Dla pacjentów, którzy zaczęli leczenie z zastosowaniem nowej terapii przeciwnowotworowej, TTP był cenzorowany w momencie ostatniej oceny choroby przed wprowadzeniem kolejnej linii terapii. • Dla pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon bezpośrednio po dwóch lub więcej pominiętych ocenach choroby, TTP był cenzorowany w momencie ostatniej oceny choroby. • Dla pacjentów bez udokumentowanej progresji, którzy nie byli cenzorowani przed wystąpieniem zgonu, TTP było cenzorowane z czasie wystąpienia zgonu.
Czas przeżycia przed wystąpieniem progresji – PrePS	<p>PrePS definiowany jest jako czas (w tygodniach) od randomizacji do zgonu. Dla pacjentów, którzy nie zmarli do dnia pierwszego udokumentowania progresji, PrePS był cenzorowany w momencie wystąpienia progresji. Dla pacjentów bez udokumentowanej progresji lub zgonu, PrePS był cenzorowany w ostatnim momencie, o którym wiadomo, że pacjent żył.</p>
Czas do przerwania leczenia lub zgonu - TTD	<p>TTD definiowany jest jako czas (w tygodniach) od randomizacji do daty przerwania leczenia lub zgonu. Dla pacjentów, u których nie doszło do przerwania leczenia lub zgonu do czasu odcięcia danych, TTD był cenzorowany w ostatnim momencie, o którym wiadomo, że pacjent żył.</p>
Przeżycie całkowite – OS	<p>OS definiowany jest jako czas (w tygodniach) od randomizacji do zgonu. Dla pacjentów, którzy nie umarli, OS był cenzorowany w ostatnim momencie, o którym wiadomo, że pacjent żył.</p>
Przeżycie wolne od progresji choroby – PFS	<p>PFS definiowany jest jako czas (w tygodniach) od randomizacji do daty pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu, niezależnie od stosowania kolejnych terapii przed udokumentowaną progresją lub zgonem. Dla pacjentów, u których nie udokumentowano progresji choroby lub zgonu do daty odcięcia, PFS był cenzorowany w momencie ostatniej oceny choroby.</p>
Czas do przerwania leczenia lub zgonu - TTD	<p>TTD definiowany jest jako czas (w tygodniach) od randomizacji do daty przerwania leczenia lub zgonu. Dla pacjentów, u których nie doszło do przerwania leczenia lub zgonu do czasu odcięcia danych, TTD był cenzorowany w ostatnim momencie, o którym wiadomo, że pacjent żył.</p>

W kolejnej tabeli podsumowano parametry efektywności i źródła danych dla poszczególnych porównań.

Tabela 7.
Źródła danych dotyczących uwzględnionych efektów zdrowotnych – podsumowanie

Porównanie	Punkt końcowy	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych – ZAN	Typ porównania	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych - komparator
ZAN vs BEND + RTX	TTP	Badanie SEQUOIA	CUA	Badanie SEQUOIA
	PrePS			
	TTD			

Porównanie	Punkt końcowy	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych – ZAN	Typ porównania	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych - komparator
ZAN vs CLB + RTX	TTP	Badanie SEQUOIA	CUA	Porównanie pośrednie względem ZAN (NMA)
	PrePS			Badanie SEQUOIA (wspólna krzywa dla ZAN , BEND+RTX oraz pozostałych komparatorów)
	TTD			TTD określono w oparciu o czas do wystąpienia progresji choroby ograniczony przez maksymalną liczbę cykli
ZAN vs IBR, ZAN vs AKA, ZAN vs VEN + OBI	TTP	Badanie SEQUOIA	CMA	Ze względu na typ analizy, dla komparatorów przyjęto takie same dane w zakresie efektywności jak dla ZAN
	PrePS			
	TTD			
ZAN vs IBR	OS	Badanie ALPINE	CUA	Badanie ALPINE
	PFS			
	TTD			
ZAN vs AKA	OS	Badanie ALPINE	CUA	Porównanie pośrednie względem ZAN (MAIC)
	PFS			Porównanie pośrednie względem ZAN (MAIC)
	TTD			TTD określono w oparciu o PFS dla AKA
ZAN vs BEND + RTX	OS	Badanie ALPINE	CUA	Porównanie pośrednie względem ZAN (NMA)
	PFS			Porównanie pośrednie względem ZAN (NMA)
	TTD			TTD określono w oparciu o PFS dla BEND + RTX ograniczony przez maksymalną liczbę cykli
ZAN vs VEN + RTX	OS	Badanie ALPINE	CMA	Ze względu na typ analizy, dla komparatorów przyjęto takie same dane w zakresie efektywności jak dla ZAN
	PFS			
	TTD			
ZAN vs VEN mono	OS	Badanie ALPINE	CCA	Wariant podstawowy – założono brak różnic w efektywności porównywanych schematów i przyjęto te same dane jak w przypadku ZAN
	PFS			Wariant dodatkowy – badanie Jones 2018
	TTD			TTD określono w oparciu o PFS (w wariacie podstawowym PFS dla ZAN, w wariacie dodatkowym PFS dla VEN mono)

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.6 i A.1.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*)
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania, monitorowania),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 28 dni, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [6].

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 zł [19].



2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (175 926 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów dotyczących charakterystyk kohorty (wiek, powierzchnia ciała, masa ciała), przyjęto rozkład normalny,
- dla parametrów określających strukturę i charakterystykę pacjentów (odsetek chorych, u których występuje określone poziomy ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza, rozpowszechnienie terapii w kolejnej linii leczenia), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych TTP, PrePS, PFS, OS, TTD przyjęto rozkład normalny Choleskiego; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskanie wyników mało prawdopodobnych,
- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetka kobiet, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz odsetka pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia () przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych

przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla użyteczności związanych ze stanem zdrowia, przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1];
- dla spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny;
- dla median czasu trwania leczenia w ramach kolejnej linii leczenia ([REDACTED] [REDACTED]) oraz czasu trwania AE przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedyncze przypadki odstających obserwacji.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności:
 - krzywe TTP, PrePS [REDACTED]
 - krzywe PFS i OS [REDACTED]
 - wartości HR dla TTP, PFS i OS;
- użyteczności stanów zdrowia,
- rozpowszechnienie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry determinujące prawdopodobieństwo zgonu,
- masę i powierzchnię ciała – parametr determinujący wielkość dawki niektórych leków.

Charakterystyki początkowe populacji docelowej przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badań RCT dla ZAN: SEQUOIA [3] () i ALPINE [4] ().

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Charakterystyki początkowe pacjentów z populacji docelowej

Parametr		
Wiek [lata] (SD)		
Odsetek kobiet [%]		
Powierzchnia ciała [m ²] (SD)		
Masa ciała [kg] (SD)		

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)

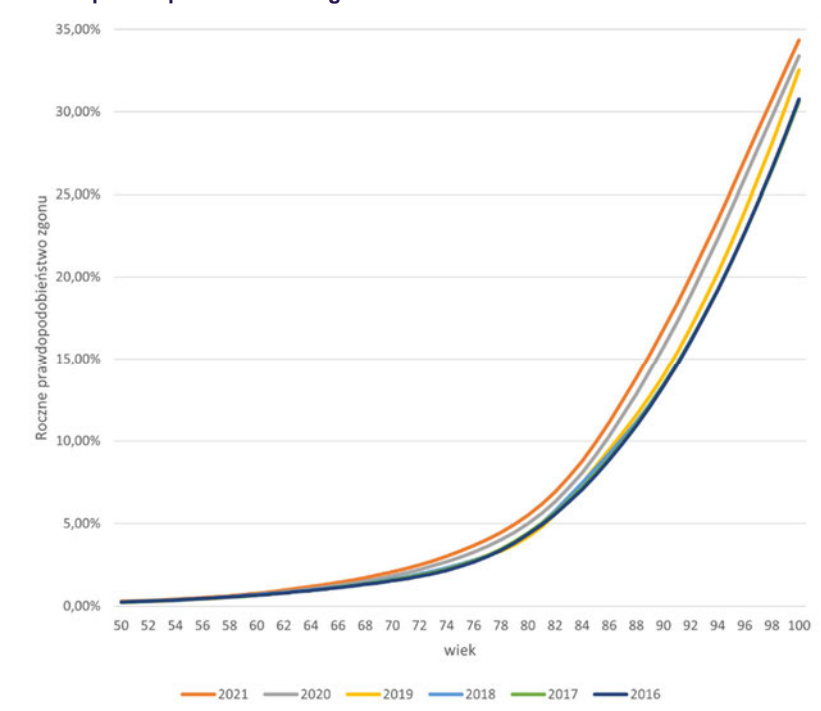
3.2. Śmiertelność naturalna

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu ryzyko zgonu w populacji docelowej będzie nie niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2019 roku.

W analizie nie uwzględniono danych z 2020 r. i 2021 r. ze względu na niestandardową sytuację związaną z pandemią COVID-19 i jej wpływem na wskaźniki śmiertelności ogólnej w populacji. Analiza

danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2021 dla populacji w wieku 50-100 lat () wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast w roku 2020 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej, por. Wykres 1 i Wykres 2). W szczególności w 2021 r. średnie ryzyko zgonu w grupie wiekowej 60-100 wzrosło o 22,3% w porównaniu do 2019 r. (Tabela 9).

Wykres 1.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS



Wykres 2.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS

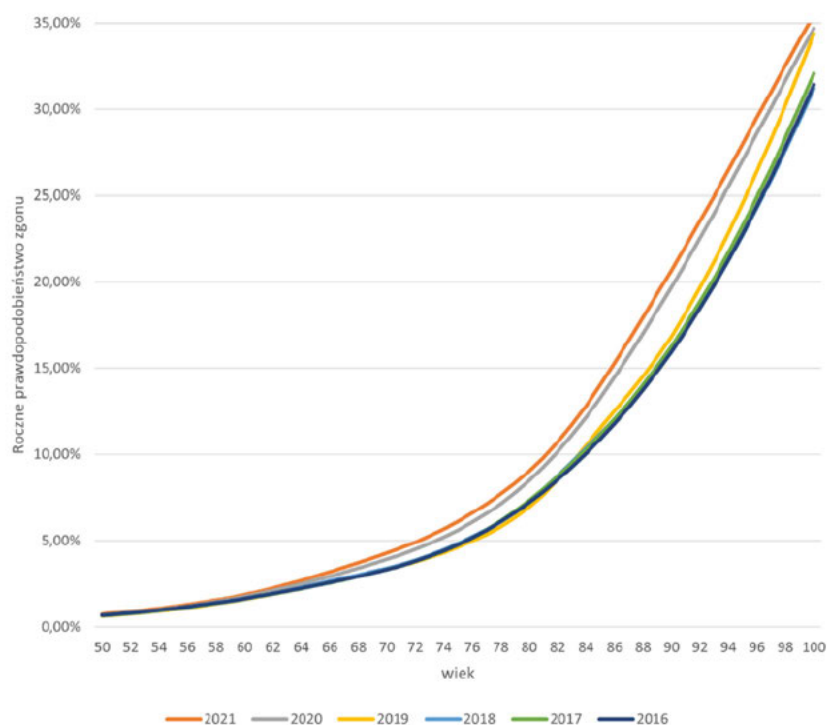


Tabela 9.
Procentowa zmiana prawdopodobieństwa zgonu w populacji polskiej w roku 2021 względem 2019 r.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
60	15,8%	16,2%
61	16,9%	17,9%
62	17,9%	19,8%
63	18,8%	21,9%
64	19,6%	23,7%
65	20,6%	25,1%
66	21,8%	26,1%
67	23,4%	27,0%
68	25,1%	27,9%
69	26,7%	28,7%
70	28,0%	29,3%
71	29,1%	29,7%
72	30,0%	29,9%
73	30,9%	30,3%
74	31,6%	30,5%
75	32,3%	31,0%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
76	32,7%	32,0%
77	32,8%	33,1%
78	32,6%	33,8%
79	31,7%	33,4%
80	30,0%	31,5%
81	27,9%	28,3%
82	25,4%	24,2%
83	23,2%	20,5%
84	21,9%	18,2%
85	21,7%	17,3%
86	22,2%	17,6%
87	23,1%	18,7%
88	23,6%	19,7%
89	23,6%	20,3%
90	22,9%	20,4%
91	21,3%	19,5%
92	19,6%	18,4%
93	17,8%	17,3%
94	15,9%	16,0%
95	13,9%	14,6%
96	11,9%	13,0%
97	9,8%	11,3%
98	7,6%	9,5%
99	5,5%	7,6%
100	3,3%	5,5%

Na wzrost śmiertelności w latach 2020-2021 niewątpliwie wpłynęła sytuacja pandemiczna i wzrost zgonów spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Obecnie w związku z dostępnością szczepień i możliwością prowadzenia polityki ograniczającej występowanie zakażeń należy oczekiwać, że liczba zgonów (i co za tym idzie ich prawdopodobieństwo) powróci do stanu sprzed 2020 r. W związku z powyższym, nieuzasadnionym byłoby przyjęcie w niniejszej analizie danych GUS za lata 2020-2021, gdy prowadziłyby to do zawyżenia śmiertelności w populacji docelowej.

W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu przyjęte w analizie (Tabela 10).

Tabela 10.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej – dane przyjęte w analizie

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,37%	50	0,64%	0,24%
1	0,03%	0,02%	51	0,70%	0,26%
2	0,02%	0,01%	52	0,77%	0,29%
3	0,01%	0,01%	53	0,84%	0,32%
4	0,01%	0,01%	54	0,92%	0,35%
5	0,01%	0,01%	55	1,01%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,12%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,49%
8	0,01%	0,01%	58	1,35%	0,54%
9	0,01%	0,01%	59	1,48%	0,61%
10	0,01%	0,01%	60	1,61%	0,67%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,74%
12	0,01%	0,01%	62	1,91%	0,81%
13	0,01%	0,01%	63	2,08%	0,88%
14	0,02%	0,01%	64	2,26%	0,96%
15	0,03%	0,02%	65	2,44%	1,04%
16	0,04%	0,02%	66	2,63%	1,14%
17	0,05%	0,02%	67	2,80%	1,24%
18	0,06%	0,02%	68	2,98%	1,35%
19	0,07%	0,02%	69	3,16%	1,47%
20	0,08%	0,02%	70	3,34%	1,60%
21	0,08%	0,02%	71	3,55%	1,75%
22	0,09%	0,02%	72	3,78%	1,92%
23	0,09%	0,02%	73	4,03%	2,11%
24	0,10%	0,02%	74	4,31%	2,31%
25	0,10%	0,03%	75	4,63%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,98%	2,78%
27	0,11%	0,03%	77	5,37%	3,04%
28	0,12%	0,03%	78	5,81%	3,34%
29	0,12%	0,03%	79	6,33%	3,71%
30	0,13%	0,03%	80	6,95%	4,19%
31	0,14%	0,04%	81	7,67%	4,79%
32	0,15%	0,04%	82	8,54%	5,56%
33	0,16%	0,04%	83	9,51%	6,46%
34	0,17%	0,05%	84	10,52%	7,44%
35	0,18%	0,05%	85	11,53%	8,45%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
36	0,19%	0,06%	86	12,52%	9,47%
37	0,20%	0,06%	87	13,50%	10,50%
38	0,21%	0,07%	88	14,52%	11,56%
39	0,23%	0,07%	89	15,62%	12,71%
40	0,25%	0,08%	90	16,84%	13,96%
41	0,27%	0,09%	91	18,22%	15,39%
42	0,29%	0,10%	92	19,68%	16,91%
43	0,32%	0,11%	93	21,23%	18,53%
44	0,35%	0,13%	94	22,86%	20,25%
45	0,39%	0,14%	95	24,58%	22,07%
46	0,43%	0,16%	96	26,38%	23,98%
47	0,48%	0,18%	97	28,27%	25,99%
48	0,53%	0,20%	98	30,23%	28,09%
49	0,58%	0,22%	99	32,27%	30,28%
			100	34,38%	32,55%

3.3. Efektywność interwencji

Efektywność interwencji określona została w oparciu o następujące krzywe przeżycia:

- ██████████ TTP, PrePS, TTD, PFS w 2. linii i PPS (tj. OS dla interwencji stosowanych w ramach 2. linii),
- ██████████ PFS, OS i TTD.

Definicje powyższych parametrów efektywności przedstawiono w rozdz. 2.7.

Ekstrapolację krzywych dla ZAN przeprowadzono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera (KM) z badań RCT: SEQUOIA [3] i ALPINE [4]. Krzywe dla komparatorów określono w oparciu o:

- krzywe parametryczne dopasowane do krzywych KM z badań: SEQUOIA (dla BEND + RTX ██████████) i ALPINE (dla IBR ██████████),
- wartości HR wyznaczone w ramach przeprowadzonych porównań pośrednich (zgodnie z wynikami zaprezentowanymi w analizie klinicznej) aplikowane do stosownych krzywych dla ZAN.

W przypadku TTP ██████████ oraz PFS ██████████ w badaniach SEQUOIA i ALPINE raportowano wyniki w ocenie badacza oraz niezależnej komisji (IRC, ang. *independent review committee*). Obydwa badania były prowadzone metodą otwartej próby, co potencjalnie może wpływać na uzyskane wyniki związane z

oceną subiektywnych punktów końcowych, takich jak progresja. Pomimo braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, w obydwu badaniach ocena progresji na leczenie była dodatkowo przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję (IRC). W konsekwencji w niniejszej analizie wykorzystano krzywe wynikające z oceny IRC. Należy mieć jednak na uwadze, że uzyskane wyniki w zakresie TTP i PFS były wysoce spójne pomiędzy niezależną komisją a badaczem (szczegółowe wyniki zaprezentowano w analizie klinicznej [2]).

Proces dopasowania krzywych przeżycia do krzywych KM z badań SEQUOIA i ALPINE przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rekomendacjami NICE w zakresie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia [20]. Podczas modelowania krzywych uwzględniono rozkłady parametryczne: Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), wizualną ocenę rozważanych rozkładów oraz ocenę poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym.

Szczegółowy opis dopasowania poszczególnych krzywych opisano w kolejnych rozdziałach w podziale na uwzględnione w analizie subpopulacje.

3.3.1. Efektywność interwencji – [REDACTED]

W celu określenia efektywności porównywanych interwencji, wykorzystywano krzywe TTP, PrePS, TTD, [REDACTED] i PPS ([REDACTED]).

Dla terapii ZAN i BEND + RTX skuteczność w zakresie TTP i PrePS, a także TTD określono na podstawie wyników badania SEQUOIA. W przypadku terapii ZAN uwzględniono łączną populację z badania SEQUOIA, tj. kohortę 1 (pacjenci bez del17p) i kohortę 2 (pacjenci z del17p), a w przypadku BEND + RTX wyniki dla kohorty 1 (pacjenci bez del17p). [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji, modelowanie PFS [REDACTED] PPS przeprowadzono w oparciu o inne źródła danych (tzn. [REDACTED])

W ramach analizy klinicznej dokonano porównania pośredniego ZAN vs CLB + RTX. Krzywą TTP dla CLB + RTX określono uwzględniając stosowny HR w odniesieniu do krzywej TTP dla ZAN. Krzywą PrePS wyznaczono stosując metodykę spójną ze sposobem wyznaczenia tej krzywej dla ZAN i BEND + RTX (szczegóły w rozdz. 3.3.1.2). Modelowanie PFS [REDACTED] i PPS przeprowadzono analogicznie jak dla ZAN i BEND + RTX.

Szczegółowy opis przyjętych założeń dla TTP, PrePS oraz TTD przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Założenia dotyczące PFS [REDACTED] i PPS (tj. [REDACTED]).

3.3.1.1. CZAS DO WYSTĄPIENIA PROGRESJI

ZAN vs BEND + RTX

W wyniku przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu analizy stwierdzono, że dla krzywych TTP nie jest spełnione założenie o proporcjonalnych hazardach, co potwierdza w szczególności fakt przecinania się krzywych na wykresie log-log. W związku z tym do krzywych KM dla TTP dopasowano oddzielnie niezależne modele.

W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej KM dla ZAN i BEND + RTX.

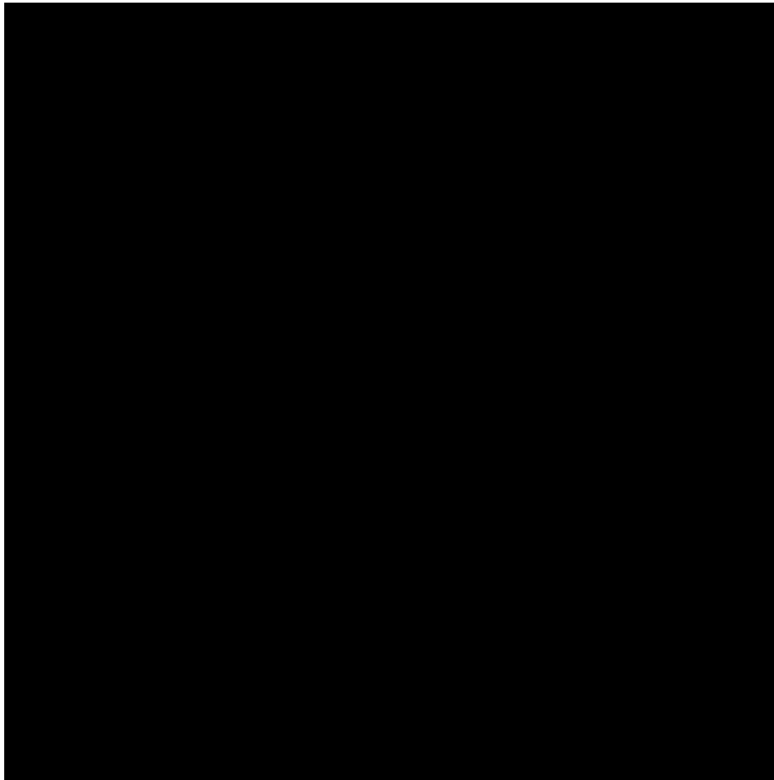
Tabela 11.
TTP – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla ZAN i BEND + RTX, [REDACTED]

Rozkład	ZAN		BEND + RTX	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na poniższych wykresach (Wykres 3, Wykres 4) zestawiono dopasowane krzywe parametryczne, a w kolejnej tabeli (Tabela 12) wyszczególniono medianę TTP dla poszczególnych rozkładów oraz odsetek osób, u których nie doszło do progresji choroby w ciągu roku, dwóch, trzech, pięciu i dziesięciu lat.

Wykres 3.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTP dla ZAN, [REDACTED]



Wykres 4.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTP dla BEND + RTX, [REDACTED]



Tabela 12.
Mediana TPP oraz odsetek osób, u których nie doszło do progresji w określonych momentach czasowych – ZAN i BEND + RTX, ██████████

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące) ^{a)}	1-letnia TTP	2-letnia TTP	3-letnia TTP	5-letnia TTP	10-letnia TTP
ZAN							
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████	████
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████	████
BEND + RTX							
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████	████
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████	████

a) średnia wyznaczona w 30-letnim horyzoncie czasowym

W przypadku schematu ZAN najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej log-normalnej w oparciu o kryterium AIC oraz krzywej wykładniczej na podstawie kryterium BIC. Dla schematu BEND + RTX najlepsze dopasowanie uzyskano dla krzywej log-logistycznej w oparciu o kryteria AIC i BIC.

W modelu globalnym według opinii ekspertów uzyskanej przez autorów oryginalnego modelu uznano, że najbardziej uzasadnioną długoterminową ekstrapolacją w przypadku terapii ZAN będzie krzywa log-normalna. W przypadku terapii BEND + RTX eksperci uznali, że najbardziej wiarygodną klinicznie będzie krzywa log-logistyczna. W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono krzywą log-normalną dla ZAN oraz log-logistyczną dla BEND + RTX. W ramach analizy wrażliwości dla terapii ZAN uwzględniono krzywą log-logistyczną, która jest drugim najlepszym dopasowaniem według AIC (scenariusz TN-TTP-1). Odstąpiono od testowania krzywej wykładniczej (najlepsze dopasowanie według BIC) jako, że znajduje się ona pomiędzy krzywą log-normalną i log-logistyczną, a zatem mieści się w zakresie testowanych wariantów. Dla schematu BEND + RTX w ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą Weibulla (drugie najlepsze dopasowanie według AIC i BIC, scenariusz TN-TTP-2) oraz krzywą log-normalną (trzecie najlepsze dopasowanie według AIC i BIC, scenariusz TN-TTP-3).

Ekstrapolacja krzywej TTP przyjęta w analizie podstawowej została dodatkowo poddana walidacji z wynikami PFS dla IBR raportowanymi w badaniach RESONATE-2 [21] i ALLIANCE [22]. Ściślej,

walidacji poddano przeżycie wolne od progresji wynikające z modelu, na które składa się ekstrapolowana krzywa TTP oraz ekstrapolowana krzywa PrePS (opisana w rozdz. 3.3.1.2). Należy mieć przy tym na uwadze, że brak jest danych długoterminowych dla ZAN, które można by wykorzystać w ramach walidacji, natomiast ZAN i IBR należą do tej samej grupy leków (inhibitory BTK), a w ramach analizy klinicznej wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie PFS pomiędzy tymi lekami [REDACTED]. W konsekwencji walidacja ekstrapolacji dla ZAN w oparciu o dane długoterminowe dla IBR jest uzasadniona. Wyniki walidacji potwierdzają wiarygodność ekstrapolacji w oparciu o krzywą log-normalną. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych TTP oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów ZAN i BEND + RTX.

Tabela 13.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla TTP dla ZAN i BEND + RTX – podsumowanie założeń, [REDACTED]

Scenariusz	ZAN	BEND + RTX
Analiza podstawowa	Log-normalny	Log-logistyczny
Scenariusz TN-TTP-1	Log-logistyczny	Log-logistyczny
Scenariusz TN-TTP-2	Log-normalny	Weibulla
Scenariusz TN-TTP-3	Log-normalny	Log-normalny

ZAN vs CLB + RTX

Porównanie pośrednie ZAN vs CLB + RTX przeprowadzono w oparciu o wyniki [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny dla HR w oparciu o krańce przedziału ufności. Ze względu na strukturę modelu wartości HR wprowadzono do pliku obliczeniowego dla odwrotnej relacji porównania, tj. dla CLB + RTX vs ZAN (wprowadzono wartości 1/HR). Uwzględnione w obliczeniach współczynniki HR dla porównania ZAN vs CLB + RTX w zakresie TTP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Wyniki porównania pośredniego ZAN vs CLB + RTX w zakresie TTP – dane przyjęte w analizie, [REDACTED]

Scenariusz	ZAN vs CLB + RTX HR [95%CI]
Analiza podstawowa	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – scenariusz TN-TPP-HR-1	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – scenariusz TN-TPP-HR-2	[REDACTED]

ZAN vs AKA, ZAN vs IBR, ZAN vs VEN + OBI

Dla porównań ZAN vs AKA, ZAN vs IBR i ZAN vs VEN + OBI przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w związku z tym dla IBR, AKA i VEN + OBI przyjęto taką samą krzywą TTP, jak dla ZAN.

3.3.1.2. CZAS PRZEŻYCIA PRZED WYSTĄPIENIEM PROGRESJI

W badaniu SEQUOIA zarejestrowano niewielką liczbę zgonów u pacjentów przed wystąpieniem progresji choroby, tzn. 26 zgonów miało miejsce [REDAKTOWANE] (13 zgonów w ramieniu ZAN i 13 w ramieniu BEND + RTX) oraz [REDAKTOWANE]. W analizie uwzględniono krzywą PrePS z badania SEQUOIA (w odniesieniu do progresji w ocenie IRC, zgodnie z podejściem zastosowanym w przypadku krzywej TTP). Niewielka liczba zdarzeń, na którą wpływ miało kilka zgonów z powodu COVID-19 w ramieniu ZAN, nie jest wystarczająca, aby przeprowadzić wiarygodną długoterminową ekstrapolację w podziale na porównywane interwencje oraz aby stwierdzić o wpływie leczenia ZAN na przeżycie pacjentów. W celu przeprowadzenia wiarygodnego modelowania przeżycia przyjęto zatem jednakową krzywą dla wszystkich porównywanych interwencji (wykorzystując przy tym zarówno dane o zgonach w ramieniu ZAN, jak i BEND + RTX, a zatem uwzględniając maksimum informacji o zgonach przed progresją z badania SEQUOIA). Ponadto krzywa PrePS została ograniczona przez ryzyko zgonu w populacji ogólnej (por. rozdz. 3.2).

W ramach ekstrapolacji dopasowano krzywe parametryczne do krzywych KM dla ZAN i BEND + RTX z badania SEQUOIA, następnie wybrano najlepiej dopasowane rozkłady dla krzywych w ramionach ZAN oraz BEND + RTX. Ostatecznie, w analizie uwzględniono uśrednioną krzywą (średnia arytmetyczna) wyznaczoną na podstawie wybranych krzywych parametrycznych dla ZAN i BEND + RTX.

W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywych KM (Tabela 15). Na kolejnych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne dla ZAN (Wykres 5) i dla BEND + RTX (Wykres 6).

Tabela 15.
PrePS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych, [REDAKTOWANE]

Rozkład	ZAN		BEND + RTX	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Log-normalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Log-logistyczny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wykładniczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Uogólniony gamma	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Gompertza	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

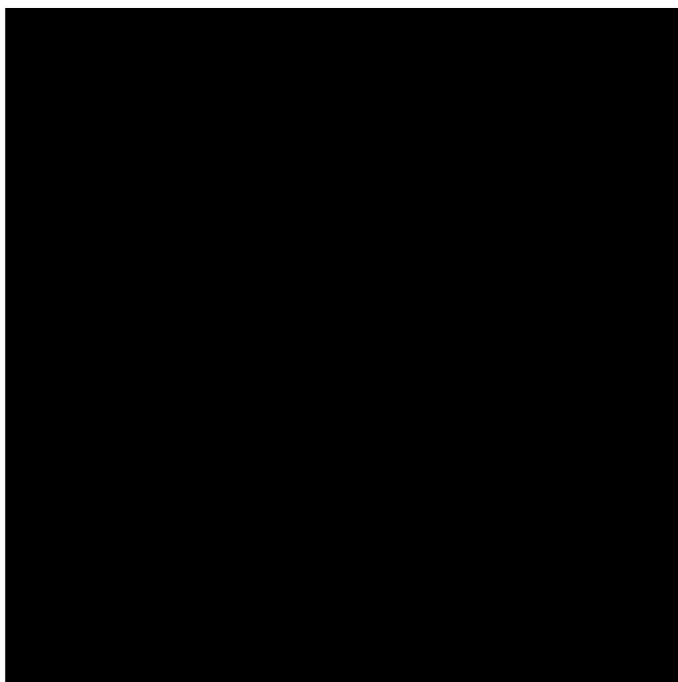
Wykres 5.

Krzywe parametryczne PrePS dla ZAN – [REDACTED]



Wykres 6.

Krzywe parametryczne PrePS dla BEND + RTX – [REDACTED]



W oparciu o kryteria AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej wykładniczej, w związku z tym rozkład ten uwzględniono w analizie podstawowej.

Na poniższym wykresie zestawiono uśrednioną krzywą KM oraz krzywą uwzględnioną w analizie podstawowej.

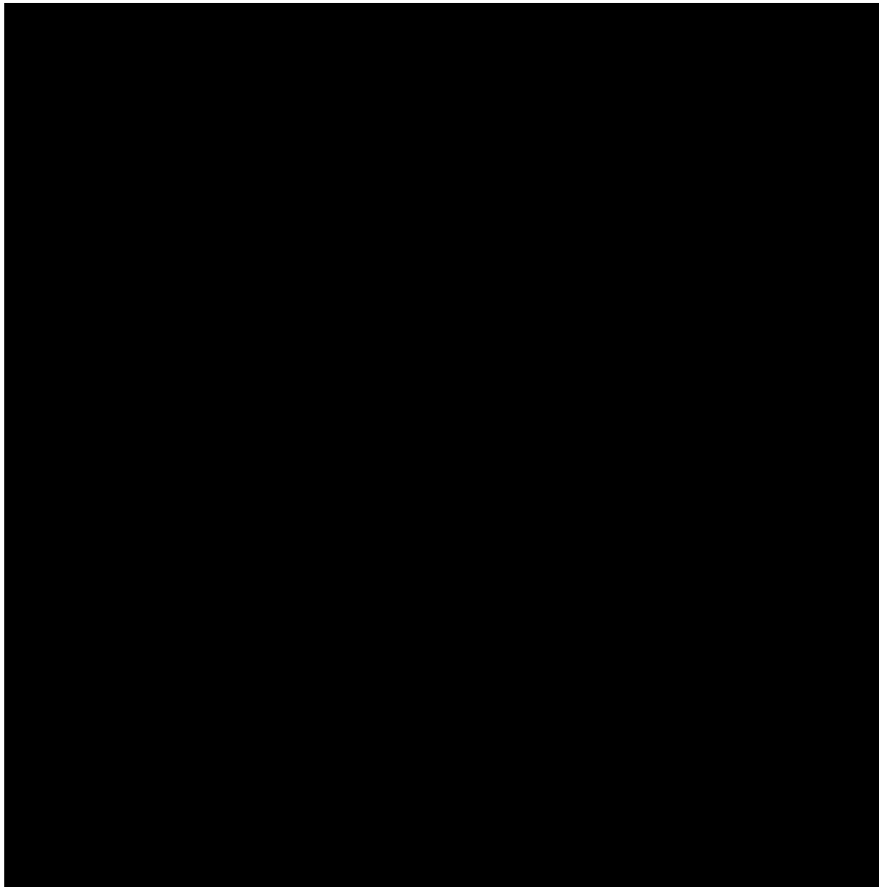
Wykres 7.**Uśredniona krzywa KM i wykładnicza PrePS – analiza podstawowa**

Na wykresie poniżej (Wykres 8) porównano prawdopodobieństwa zgonu przed progresją wynikające z krzywej wykładniczej ze śmiertelnością ogólną Polski (por. rozdz. 3.2) z uwzględnieniem wieku początkowego pacjentów z analizowanej populacji wynoszącego [REDACTED] (por. rozdz. 3.1). Zestawienie danych wskazuje, że ryzyko zgonu w populacji ogólnej jest wyższe, niż ryzyko wynikające z przyjętej w analizie podstawowej krzywej dopasowanej do danych z badania SEQUOIA. W konsekwencji, w stanie wolnym od progresji w analizie podstawowej ryzyko zgonu pacjentów określono w oparciu o śmiertelność ogólną.

Ponadto rozważono możliwość przetestowania w ramach analizy wrażliwości dwóch scenariuszy: krzywej Gompertza, dla której uzyskano drugie najlepsze dopasowanie według kryteriów AIC i BIC dla ZAN i krzywej log-normalnej, dla której uzyskano drugie najlepsze dopasowanie według kryteriów AIC i BIC dla BEND + RTX. Niemniej jednak uwzględnienie rozkładu Gompertza prowadziłoby do nierealistycznych wyników, jako że ryzyko zgonu w okresie od ok. 60 do ok. 145 cyklu [REDACTED] byłoby wyższe niż ryzyko zgonu w kolejnej linii (Wykres 8 i por. rozdz. 3.5.1.2, Wykres 24). Uwzględnienie rozkładu log-normalnego nie wpłynęłoby na wyniki, gdyż, podobnie jak w przypadku przyjętego w analizie podstawowej rozkładu wykładniczego, ryzyko zgonu z populacji ogólnej byłoby wyższe niż ryzyko wynikające z krzywej (Wykres 8). W konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia analiz wrażliwości dla PrePS.

Wykres 8.

Prawdopodobieństwa zgonu przed wystąpieniem progresji oraz śmiertelność ogólna w populacji Polski (wiek początkowy* = 69,8 lat)



*) na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów włączonych do badania SEQUOIA

3.3.1.3. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA LUB ZGONU

ZAN

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego terapia ZAN powinna trwać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z ChPL. Na poniższym wykresie zestawiono krzywe TTD i TTP dla ZAN.

Wykres 9.

Krzywe TTD i TTP dla ZAN z badania SEQUOIA –



W analizie czas trwania leczenia dla ZAN określono na podstawie krzywej określającej przeżycie pacjentów bez progresji (na podstawie krzywej TTP i PrePS). Podobne podejście (modelowanie czasu terapii inhibitorem BTK w oparciu o krzywą PFS) przyjęto również w innych analizach ocenianych przez AOTMiT [11, 12, 23, 24].

Komparatory

Zgodnie z zapisami PL B.79 [25] kryteria wyłączenia z programu w przypadku terapii IBR/AKA są zgodne z kryteriami dla ZAN zawartymi w projekcie programu lekowego (w szczególności kryteria te obejmują progresję choroby i stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności). Ze względu na brak opublikowanych danych określających czas trwania leczenia IBR i AKA, w analizie modelowanie tego parametru przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące przeżycia pacjentów bez progresji (na podstawie krzywej TTP i PrePS). Podobne podejście (modelowanie czasu terapii inhibitorem BTK w oparciu o krzywą PFS) przyjęto również w innych analizach ocenianych przez AOTMiT [11, 12, 23, 24]. Biorąc pod uwagę, że porównania ZAN vs IBR i ZAN vs AKA przeprowadzono w formie CMA przyjęto jednakowe krzywe TTP i PrePS dla tych interwencji, co w konsekwencji oznacza, że czas trwania leczenia dla ZAN, IBR i AKA określono na jednakowym poziomie, zgodnie z krzywą przeżycia do progresji (określoną na podstawie TTP i PrePS) dla ZAN.

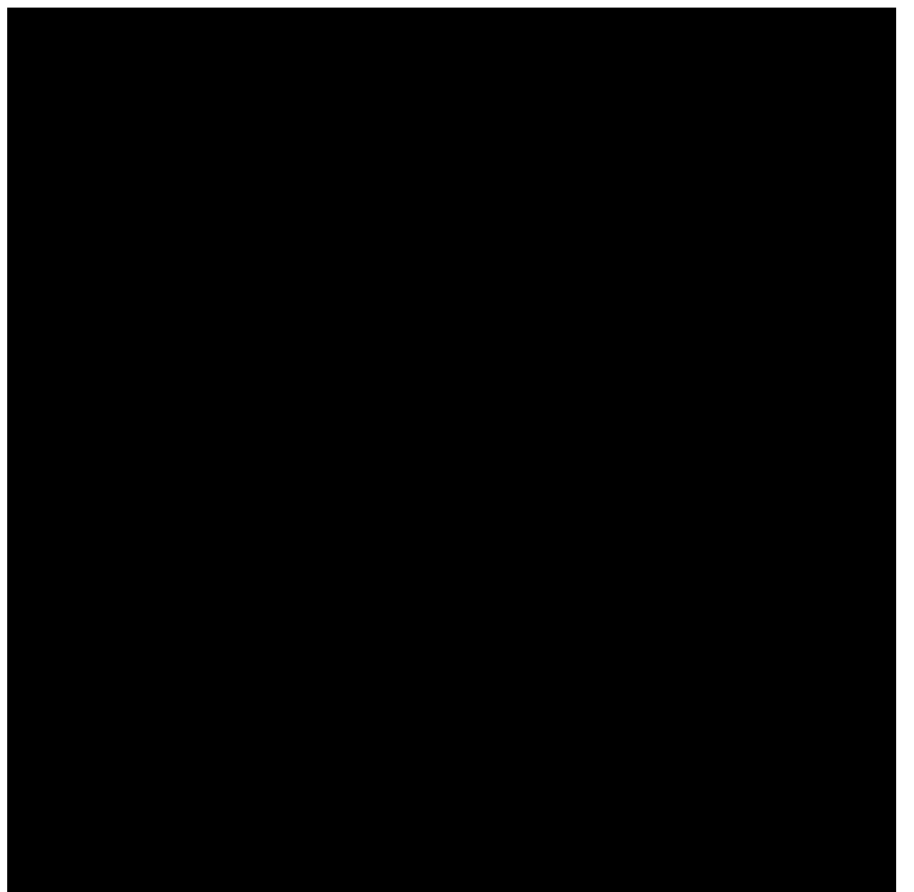
Schemat VEN + OBI zgodnie z zapisami programu lekowego stosowany jest przez maksymalnie 12 cykli leczenia (VEN maksymalnie 12 cykli, OBI maksymalnie 6 cykli) [25]. Zgodnie z wytycznymi PALG 2021 schematy CLB + RTX oraz BEND + RTX powinny być stosowane przez maksymalnie 6 cykli

[26]. Z uwagi na brak krzywych TTD dla VEN + OBI i CLB + RTX w opublikowanych badaniach klinicznych oraz fakt, że dopasowanie krzywych na podstawie mediany czasu trwania leczenia w tym przypadku jest niemożliwe (mediany raportowane w badaniach są równe maksymalnym czasom terapii), czas trwania leczenia dla tych schematów określono w oparciu o czas do wystąpienia progresji choroby, ograniczony przez maksymalną liczbę cykli. Biorąc pod uwagę, że porównanie ZAN vs VEN + OBI przeprowadzono w formie CMA, podobnie jak w przypadku porównań z IBR i AKA, czas trwania leczenia dla tych interwencji określono na jednakowym poziomie, zgodnie z krzywą przeżycia do progresji (określoną na podstawie TTP i PrePS) dla ZAN.

W przypadku schematu BEND + RTX uwzględnienie krzywej TTD było możliwe, jako że schemat ten stanowił komparator w badaniu SEQUOIA – krzywa ta została zatem uwzględniona w analizie. Czas trwania leczenia oszacowano na podstawie krzywej KM dla TTD (ekstrapolacja krzywej nie była potrzebna ze względu na maksymalny czas terapii równy 6 cyklom).

Wykres 10.

Krzywa TTD dla schematu BEND + RTX



Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano założenia odnośnie czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami

Tabela 16.
Podsumowanie założeń dla czasu trwania leczenia

Interwencja	Krzywa TTD	Maksymalny czas leczenia	Źródło
ZAN	Leczenie do progresji	Brak ograniczeń	SEQUOIA
IBR	Leczenie do progresji	Brak ograniczeń	SEQUOIA (zgodnie z krzywą dla ZAN)
AKA	Leczenie do progresji	Brak ograniczeń	SEQUOIA (zgodnie z krzywą dla ZAN)
VEN + OBI	VEN OBI	Leczenie do progresji	12 cykli
			6 cykli
BEND + RTX	Na podstawie krzywej KM dla TTD z badania SEQUOIA	6 cykli	SEQUOIA
CLB + RTX	Leczenie do progresji	6 cykli	Zgodnie z krzywą PrePS z badania SEQUOIA oraz z krzywą TTP dla ZAN z badania SEQUOIA zmodyfikowaną przez HR wyznaczony w oparciu o

3.3.2. Efektywność interwencji

W przypadku porównania ZAN i IBR skuteczność w zakresie PFS i OS, a także czas trwania leczenia, określono na podstawie wyników badania ALPINE.

W ramach analizy klinicznej dokonano porównania pośredniego ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX. Krzywe PFS i OS dla tych porównań określono, odnosząc obliczone wartości HR do krzywych PFS i OS dla ZAN.

3.3.2.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

ZAN vs IBR

Dane dotyczące PFS z badania ALPINE były niedojrzałe w momencie odcięcia, w grudniu 2021 roku

W modelu globalnym w wyniku przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu analizy stwierdzono, że dla krzywych PFS zachodzi założenie proporcjonalności hazardu, co potwierdza w szczególności równoległość krzywych na wykresie log-log. W związku z powyższym do ekstrapolacji krzywych KM dla PFS wybrano model łączony.

Wykres 11.

Weryfikacja założenia proporcjonalnych hazardów – wykres log-log dla krzywych PFS, ZAN s IBR,



W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych KM dla PFS dla ZAN i IBR.

Tabela 17.
PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla ZAN i IBR,

Rozkład	ZAN		IBR		Model łączony	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla						
Log-normalna						
Log-logistyczna						
Wykładnicza						
Uogólniony Gamma						
Gompertza						

W oparciu o kryteria AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej Weibulla oraz log-logistycznej. Krzywe log-logistyczne charakteryzują się długim ogonem, co daje mało prawdopodobne do osiągnięcia wyniki kliniczne. W konsekwencji w ramach analizy podstawowej uwzględniono krzywe Weibulla.

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 12.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla ZAN, ██████████



Wykres 13.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla IBR, ██████████



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywe log-logistyczne, pomimo ograniczenia opisanego powyżej (scenariusz RR-PFS), jako najlepiej dopasowane według kryterium AIC i BIC.

Ekstrapolacja krzywych PFS przyjętych w analizie podstawowej została dodatkowo poddana walidacji z wynikami PFS dla IBR raportowanymi w badaniu RESONATE-2. Wyniki walidacji potwierdzają wiarygodność ekstrapolacji w oparciu o krzywą Weibulla. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych PFS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów ZAN i IBR.

Tabela 18.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla ZAN i IBR – podsumowanie założeń

Scenariusz	ZAN	IBR
Analiza podstawowa	Weibull	We bull
Scenariusz RR-PFS	Log-logistyczna	Log-logistyczna

ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX

Porównanie pośrednie ZAN vs AKA przeprowadzono w oparciu o wyniki porównania MAIC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie pośrednie ZAN vs BEND + RTX przeprowadzono w oparciu o [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny dla HR w oparciu o krańce przedziału ufności.

Ze względu na strukturę modelu wartości HR wprowadzono do pliku obliczeniowego dla odwrotnej relacji porównania, tj. dla AKA vs ZAN i BEND + RTX vs ZAN (wprowadzono wartości 1/HR). Uwzględnione w obliczeniach współczynniki HR dla porównań ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX w zakresie PFS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Wyniki porównania pośredniego dla ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX w zakresie PFS, [REDACTED]

Scenariusz	HR [95%CI]	
	ZAN vs AKA	ZAN vs BEND + RTX
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – scenariusz RR_PFS_OS_HR [REDACTED]	[REDACTED]	
Analiza wrażliwości – scenariusz RR_PFS_HR_MIN		[REDACTED]
Analiza wrażliwości – scenariusz RR_PFS_HR_MAX		[REDACTED]
Analiza wrażliwości – scenariusz RR_PFS_OS_HR=1	[REDACTED]	

ZAN vs VEN + RTX

Porównanie ZAN i VEN + RTX przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. W związku tym założono brak różnic w efektywności dla ZAN i VEN + RTX i dla ramienia komparatora przyjęto krzywą PFS taką, jak dla ZAN.

ZAN vs VEN mono

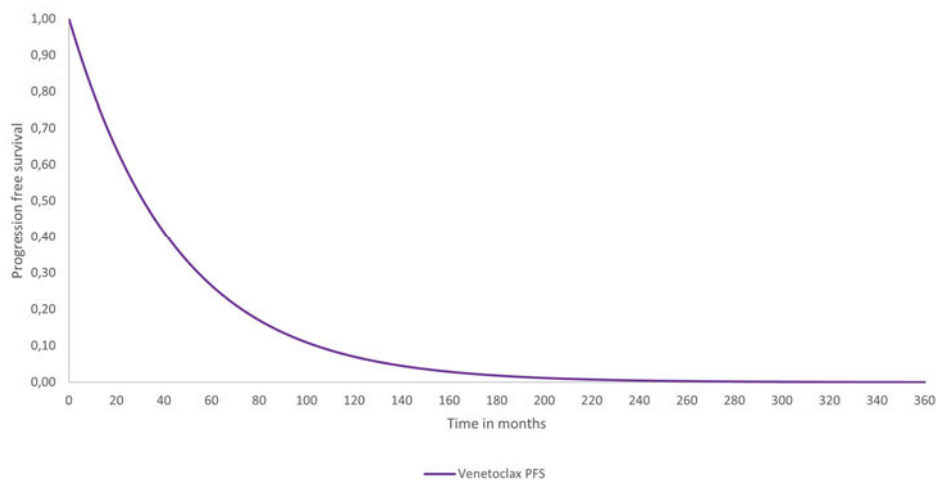
Analizę CCA dla porównania ZAN vs VEN mono przeprowadzono w dwóch wariantach (por. rozdz. 2.2.3):

- w oparciu o model ekonomiczny przy założeniu, że efektywność VEN mono jest równa efektywności VEN + RTX (wariant podstawowy CCA),
- w oparciu o uproszczone modelowanie dla VEN mono na podstawie badania Jones 2018 (wariant dodatkowy CCA).

Dla wariantu podstawowego CCA założono brak różnic w efektywności dla ZAN i VEN mono (jako konsekwencji założenia braku różnic w efektywności dla ZAN vs VEN + RTX) i dla ramienia komparatora przyjęto krzywą PFS taką, jak dla ZAN.

W przypadku wariantu dodatkowego CCA wykorzystano dane raportowane w badaniu Jones 2018. Na podstawie odsetka pacjentów bez progresji choroby po 12 miesiącach leczenia, który wyniósł 75%, dopasowano krzywą wykładniczą dla PFS. Wykres krzywej wykładniczej PFS dla VEN mono zaprezentowano poniżej.

Wykres 14.
Krzywa PFS dla VEN mono – na podstawie Jones 2018



3.3.2.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

ZAN vs IBR

Dane dotyczące OS z badania ALPINE były niedojrzałe w momencie odcięcia w grudniu 2021 roku

[Redacted text block]

W modelu globalnym wyniku przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu analizy stwierdzono, że dla krzywych OS zachodzi założenie proporcjonalności hazardu, co potwierdza w szczególności równoległość krzywych na wykresie log-log. W związku z powyższym do ekstrapolacji krzywych KM dla OS wybrano model łączony.

Wykres 15.

Weryfikacja założenia proporcjonalnych hazardów – wykres log-log dla krzywych OS, [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych KM dla OS dla ZAN i IBR.

Tabela 20.

OS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla ZAN i IBR, [REDACTED]

Rozkład	ZAN		IBR		Model łączony	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wykładnicza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W oparciu o kryterium AIC najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej log-normalnej, natomiast w oparciu o kryterium BIC przy wykorzystaniu krzywej wykładniczej. Wizualna ocena krzywych w dożywotnim horyzoncie wskazuje, że krzywe wykładnicze cechują się najbardziej wiarygodnym klinicznie dopasowaniem, pozostałym krzywe wydają się zawyżać przeżycie pacjentów

(Wykres 16, Wykres 17, Tabela 21). W konsekwencji krzywe te zostały uwzględnione w analizie podstawowej dla ocenianych schematów.

Wykres 16.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla ZAN, ██████████



Wykres 17.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla IBR, ██████████



Tabela 21.
Mediana OS oraz odsetek osób żyjących w określonych momentach czasowych – ZAN i IBR

Rozkład	Mediana (mies.)	Średnia (mies.)	1-letni OS	2-letni OS	3-letni OS	5-letni OS	10-letni OS
ZAN							
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████
Log-normalna	████	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczna	████	████	████	████	████	████	████
Wykładnicza	████	████	████	████	████	████	████
Uogólniony Gamma	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	█████ ██████	████	████	████	████	████	████
IBR							
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████
Log-normalna	████	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczna	████	████	████	████	████	████	████
Wykładnicza	████	████	████	████	████	████	████
Uogólniony Gamma	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	█████ ██████	████	████	████	████	████	████

W ramach analizy wrażliwości dla ZAN i IBR uwzględniono krzywą log-normalną, która ma najlepsze dopasowanie według kryterium AIC oraz drugie najlepsze dopasowanie według kryterium BIC (scenariusz RR-OS).

Ekstrapolacja krzywych OS przyjętych w analizie podstawowej została dodatkowo poddana walidacji z wynikami OS dla IBR raportowanymi w badaniach RESONATE i RESONATE-2. Wyniki walidacji potwierdzają wiarygodność ekstrapolacji w oparciu o krzywą wykładniczą. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych OS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów ZAN i IBR. Krzywe OS zostały ograniczone przez ryzyko zgonu w populacji ogólnej (por. rozdz. 3.2).

Tabela 22.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla OS dla ZAN i IBR – podsumowanie założeń, █████

Scenariusz	ZAN	IBR
Analiza podstawowa	Wykładnicza	Wykładnicza
Scenariusz RR-PFS	Log-normalna	Log-normalna

ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX

Porównanie pośrednie ZAN vs AKA przeprowadzono [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Porównanie pośrednie ZAN vs BEND + RTX przeprowadzono w oparciu o wyniki [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny HR w oparciu o krańce przedziału ufności.

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

Ze względu na strukturę modelu wartości HR wprowadzono do pliku obliczeniowego dla odwrotnej relacji porównania, tj. dla AKA vs ZAN i BEND + RTX vs ZAN (wprowadzono wartości 1/HR). Uwzględnione w obliczeniach współczynniki HR dla porównań ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX w zakresie PFS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
 Wyniki porównania pośredniego dla ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX w zakresie OS, [REDACTED]
 [REDACTED]

Scenariusz	HR [95%CI]	
	ZAN vs AKA	ZAN vs BEND + RTX
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – scenariusz RR_PFS_OS_HR_[REDACTED]	[REDACTED]	
Analiza wrażliwości – scenariusz RR_PFS_OS_HR=1	■	■
Analiza wrażliwości – scenariusz RR_OS_HR_MIN		■

ZAN vs VEN + RTX

Porównanie ZAN i VEN + RTX przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. W związku z tym, przyjęto założenie analogiczne, jak w przypadku danych dotyczących efektywności dla PFS tj. dla ramienia VEN + RTX przyjęto taką samą krzywą OS, jak dla ZAN.

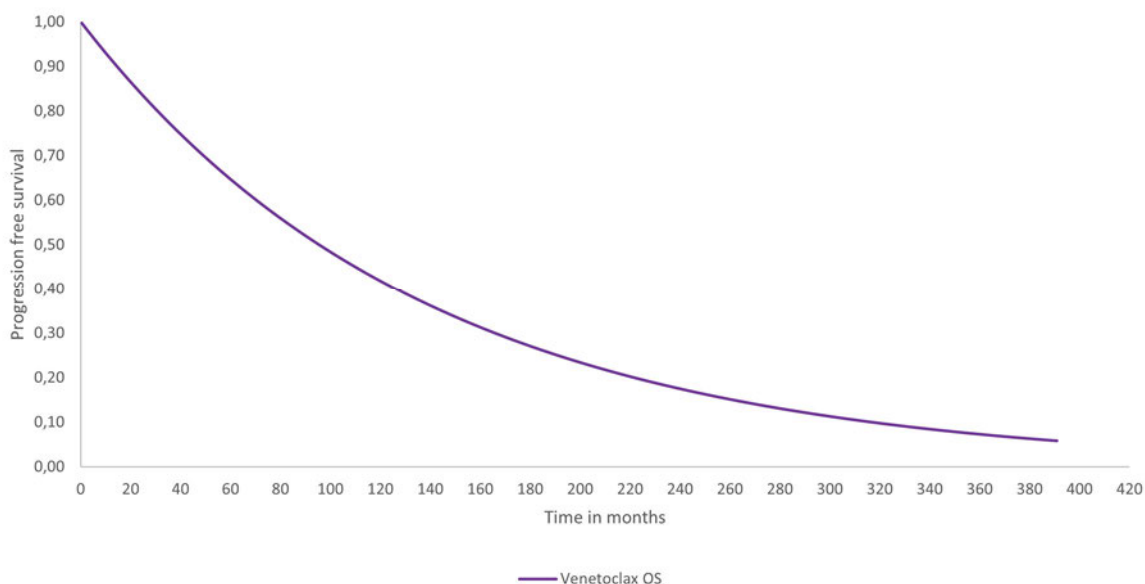
ZAN vs VEN mono

Analizę CCA dla porównania ZAN vs VEN mono przeprowadzono w dwóch wariantach (por. rozdz. 2.2.3).

Dla wariantu podstawowego CCA założono brak różnic w efektywności dla ZAN i VEN mono (jako konsekwencji założenia braku różnic w efektywności dla ZAN vs VEN + RTX) i dla ramienia komparatora przyjęto krzywą OS taką, jak dla ZAN.

W przypadku wariantu dodatkowego CCA wykorzystano dane raportowane w badaniu Jones 2018. Na podstawie odsetka pacjentów bez progresji choroby po 12 miesiącach leczenia, który wyniósł 91%, dopasowano krzywą wykładniczą dla OS. Wykres dopasowanej krzywej wykładniczej zaprezentowano poniżej.

Tabela 24.
Krzywa OS dla VEN mono – na podstawie Jones 2018, ██████████



3.3.2.3. CZAS TRWANIA LECZENIA

ZAN i IBR

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego terapia ZAN powinna trwać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących

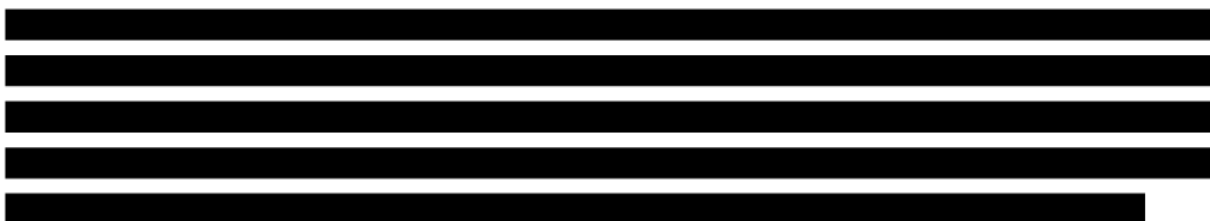
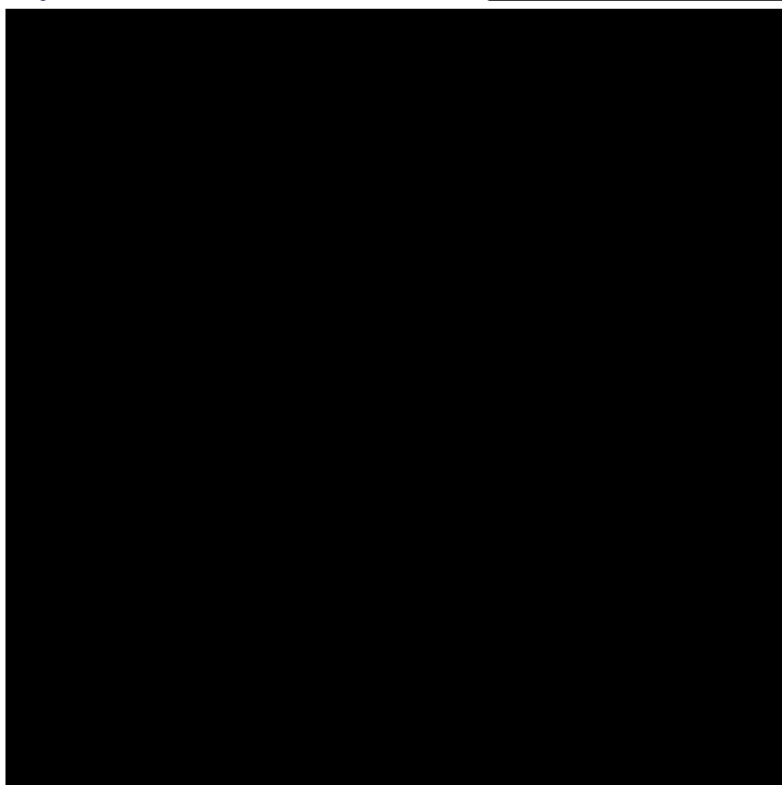
modyfikacji dawkowania z ChPL. Analogiczny zapis dotyczy IBR stosowanego w PL B.79. Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe PFS oraz TTD z badania ALPINE dla ZAN i IBR.

Wykres 18.

Krzywa PFS oraz TTD dla ZAN - badanie ALPINE, 



Wykres 19.
Krzywa PFS oraz TTD dla IBR - badanie ALPINE



W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej KM dla TTD dla IBR.

Tabela 25.
TTD – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla IBR,

Rozkład	Średni czas trwania leczenia – IBR	AIC	BIC
Weibulla			
Log-normalna			
Log-logistyczna			
Wykładnicza			
Uogólniony Gamma			
Gompertza			

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne dla krzywej TTD dla IBR.

Wykres 20.**Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTD dla IBR, ██████████**

W oparciu o kryteria AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej wykładniczej. Krzywa ta nie budzi też wątpliwości co do wiarygodności klinicznej w dłuższym horyzoncie. W konsekwencji krzywa wykładnicza została uwzględniona w analizie.

Pozostałe komparatory

W przypadku AKA, VEN + RTX, BEND + RTX oraz VEN mono przyjęto, że leczenie trwa do momentu wystąpienia progresji choroby (lub do osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia). Przyjęte podejście wynika z braku opublikowanych krzywych czasu trwania leczenia w badaniach klinicznych dla tych schematów i jest spójne z metodyką przyjętą ██████████

██████████ Biorąc pod uwagę, że porównanie ZAN vs VEN + RTX przeprowadzono w formie CMA, a porównanie ZAN vs VEN mono w formie CCA zrównując efektywność VEN mono z VEN + RTX, czas trwania leczenia dla ZAN, VEN + RTX i VEN mono określono na jednakowym poziomie, zgodnie z krzywą PFS dla ZAN.

W przypadku terapii ograniczonych czasowo (tj. VEN + RTX i BEND + RTX) uwzględniono ograniczenie przez maksymalny czas trwania terapii. Założenie to jest zgodne z zapisami PL B.79, które dopuszczają leczenie VEN + RTX maksymalnie przez okres 24 mies. (leczenie RTX przez 6 cykli) oraz z wytycznymi PALG 2021, które wskazują, że schemat BEND + RTX powinien być stosowany przez maksymalnie 6 cykli [26].

Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano założenia odnośnie czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami ██████████.

Tabela 26.
Podsumowanie założeń dla czasu trwania leczenia ██████████

Interwencja	Krzywa TTD	Maksymalny czas leczenia	Źródło
ZAN	Leczenie do progresji	Bez ograniczeń	
IBR	Krzywa wykładnicza dopasowana do krzywej TTD z badania ALPINE	Bez ograniczeń	ALPINE
AKA	Leczenie do progresji	Bez ograniczeń	Zgodnie z krzywą PFS z badania ALPINE zmodyfikowaną przez HR wyznaczony w oparciu o ██████████
VEN + RTX	$\frac{\text{VEN}}{\text{RTX}}$ Leczenie do progresji	$\frac{24 \text{ miesiące}}{6 \text{ cykli}}$	ALPINE (zgodnie z krzywą dla ZAN)
BEND + RTX	Leczenie do progresji	6 cykli	Zgodnie z krzywą PFS z badania ALPINE zmodyfikowaną przez HR wyznaczony w oparciu o ██████████
VEN mono	Leczenie do progresji	Bez ograniczeń	ALPINE (zgodnie z krzywą dla ZAN)

3.4. Zdarzenia niepożądane

██████████

W analizie uwzględniono występowanie AE stopnia 3+ występujących przynajmniej u 5% pacjentów leczonych w ramionach ZAN, IBR oraz BEND + RTX. Dodatkowo uwzględniono tylko te AE, które związane były z leczeniem początkowym, zdarzenia związane z kolejnymi liniami leczenia nie były brane pod uwagę.

Częstość występowania AE występujących wśród pacjentów leczonych ZAN i BEND + RTX określono w oparciu o wyniki badania SEQUOIA, dla IBR w oparciu o wyniki badania ALLIANCE, dla AKA w oparciu o wyniki ELEVATE-TN, dla VEN + OBI na podstawie badania CLL14, natomiast dla CLB + RTX z badania MABLE.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 27.
Częstość występowania AE ██████████

Zdarzenie	ZAN	IBR	AKA	VEN + OBI	BEND + RTX	CLB + RTX
Anemia	0,28%	11,67%	6,70%	8,02%	1,32%	6,74%

Zdarzenie	ZAN	IBR	AKA	VEN + OBI	BEND + RTX	CLB + RTX
Trombocytopenia	1,42%	0,00%	2,79%	13,70%	7,05%	8,99%
Neutropenia	9,69%	0,00%	11,17%	52,80%	39,65%	36,52%
Reakcja poinfuzyjna	0,00%	0,00%	0,00%	9,0%	2,64%	NR
Nadciśnienie	5,70%	29,44%	3,91%	0,0%	2,20%	NR
Gorączka neutropeniczna	0,85%	1,67%	1,12%	5,20%	7,49%	3,93%
Migotanie przedsionków	1,42%	9,44%	3,91%	0,50%	1,32%	NR
Limfopenia	NR	NR	NR	NR	NR	5,62%
Leukopenia	NR	NR	NR	2,40%	NR	8,43%
Źródło	SEQUOIA [3]	ALLIANCE [22]	ELEVATE-TN [27]	CLL14 [28]	SEQUOIA [3]	MABLE [29]

NR – nieraportowane (przyjęto 0%)

W analizie uwzględniono występowanie AE stopnia 3+ występujących przynajmniej u 5% pacjentów leczonych w ramionach ZAN, IBR, AKA oraz VEN + RTX. Dodatkowo uwzględniono tylko te AE, które związane były z leczeniem początkowym, zdarzenia związane z kolejnymi liniami leczenia nie były brane pod uwagę.

Częstość występowania działań niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych ZAN i IBR określono w oparciu o wyniki badania ALPINE. Działania niepożądane dla AKA wyznaczono w oparciu o wyniki badania ASCEND, dla VEN + RTX w oparciu o badanie MURANO, natomiast dla VEN mono w oparciu o badanie Jones 2018 oraz analizę ekonomiczną dla omawianego wskazania.

W poniższej tabeli przedstawiono AE uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 28.
Częstość występowania AE

Zdarzenie	ZAN	IBR	AKA	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN mono
Anemia	2,47%	2,47%	11,69%	10,82%	13,80%	28,6%
Hiperglikemia	0,31%	0,31%	NR	2,06%	9,60%	5,5%
Nadciśnienie	13,27%	12,96%	1,95%	NR ^b	0,00%	6,6%
Neutropenia	14,20%	13,89%	15,58%	57,73%	0,00%	50,5%
Zapalenie płuc	4,01%	7,41%	5,19%	5,15%	21,80%	6,6%
Trombocytopenia	2,78%	3,09%	3,90%	5,67%	38,80%	28,6%
Źródło	ALPINE	ALPINE	ASCEND [30]	MURANO [31]	MURANO [31]	Analiza kliniczna, Jones 2018 [10] ^a

a) Zważając na kształt przeprowadzonej analizy dla porównania ZAN vs VEN mono wybrano tylko te zdarzenia niepożądane, które zostały uwzględnione w przypadku pozostałych schematów leczenia. Odstąpiono od uwzględniania innych, wyodrębnionych w badaniu zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów, co jest podejściem konserwatywnym.

b) NR – nieraportowane (przyjęto 0%)

3.5. Kolejne linie leczenia

W przypadku wystąpienia progresji [REDAKTOWANE] uwzględniono możliwość zastosowania kolejnej (drugiej) linii leczenia. Przyjęto, że pacjenci w drugiej linii stosować będą IBR, AKA, VEN + RTX lub BEND + RTX. Dla każdej z tych opcji określono krzywą OS i krzywą PFS w oparciu o odnalezione badania kliniczne (uwzględniając krzywe KM lub dopasowując krzywe parametryczne do krzywych KM), przy czym dla IBR i AKA przyjęto jednakowe krzywe PFS i jednakowe krzywe OS.

W oparciu o krzywe parametryczne dla OS wyznaczone dla poszczególnych terapii drugiej linii wyznaczono ryzyka zgonu w kolejnych cyklach. Następnie uwzględniono udziały poszczególnych opcji terapeutycznych [REDAKTOWANE] po ZAN i po komparatorach. W oparciu o wyznaczone ryzyka zgonu dla poszczególnych terapii drugiej linii i udziały tych terapii określono średnie ryzyko zgonu w kolejnych cyklach w drugiej linii leczenia po ZAN i komparatorach. Tak wyznaczone ryzyka zgonu uwzględniono jako PPS w modelu ([REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]).

Krzywe PFS [REDAKTOWANE] uwzględniono jedynie w celu określenia czasu trwania leczenia tymi lekami. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie schematów [REDAKTOWANE] w zakresie maksymalnego czasu leczenia (IBR i AKA stosowane bez ograniczenia maksymalnego czasu trwania leczenia, VEN + RTX stosowany maksymalnie przez 24 miesiące, a BEND + RTX maksymalnie przez 6 cykli) nie wyznaczano średniego PFS [REDAKTOWANE], ale w oparciu o krzywe PFS dla poszczególnych opcji [REDAKTOWANE] najpierw wyznaczono koszty stosowania tych terapii w kolejnych cyklach, a następnie uśredniono te koszty z uwzględnieniem udziałów wskazanych przez ekspertów. W ten sposób dla każdej z porównywanych interwencji (ZAN oraz komparatorów) uzyskano koszty stosowania kolejnej linii leczenia w kolejnych cyklach.

W kolejnych rozdziałach omówiono założenia dotyczące udziałów terapii [REDAKTOWANE] (rozd. 3.5.1.1) oraz krzywych PFS i OS dla terapii [REDAKTOWANE] (rozd. 3.5.1.2).

3.5.1.1. ROZPOWSZECHNIENIE TERAPII

Dane dotyczące terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia określono w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe, w którym polscy eksperci kliniczni z dziedziny hematologii wskazali, jakie terapie są stosowane [REDAKTOWANE] (wykorzystano przy tym wyniki badania ankietowego, które przedstawiono w Aneksie analizy wpływu na budżet [32] oraz stanowisko polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie postępowania

diagnostyczno-terapeutycznego w PBL, przedstawione 2 listopada 2022 r. podczas spotkania Rady Doradczej (*Advisory Board*) [33]).

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 29.
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia – ██████████

██████████	██████████		
	VEN + RTX	IBR lub AKA	Inne
ZAN	████	████	████
VEN + OBI	████	████	████
BEND + RTX	████	████	████
CLB + RTX	████	████	████
IBR lub AKA	████	████	████

W celu określenia schematów określonych w ankiecie jako „inne” wykorzystano wyniki ankiety w obszarze dotyczącym ██████████. ██████████

Od 1 stycznia 2023 r. nastąpiły zmiany w programach lekowych dla PBL, których kształt nie był znany w momencie przeprowadzenia badania ankietowego (październik/listopad 2022 r.). Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [25], w ramach nowego programu lekowego B.79 poszerzono refundację IBR w opornej/nawrotowej PBL (██████████) oraz objęto refundacją AKA w ramach 2. i kolejnych linii leczenia w populacji chorych z delecją 17p (del17p) lub mutacją TP53 (mTP53), bez dodatkowych ograniczeń oraz w populacji chorych bez del17p i mTP53 po spełnieniu jednego z dodatkowych kryteriów włączenia tj. nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu VEN + anty-CD20, przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego VEN + anty-CD20 lub toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia VEN + anty-CD20. Powyższe kryteria wskazują, że IBR jest dostępny w szerszej populacji niż AKA. Tymczasem w ramach badania ankietowego IBR i AKA zostały uwzględnione łącznie jako przedstawiciele tej samej grupy substancji oraz leki o zbliżonej skuteczności.

Na potrzeby analizy konieczne było podzielenie wskazanych przez ekspertów łącznych udziałów IBR i AKA pomiędzy te dwa leki, uwzględniając fakt, iż IBR w ramach PL B.79 dostępny jest dla szerszej populacji niż AKA. W tym celu wyodrębniono dwa kroki oszacowania udziałów:

1. Populację pacjentów leczonych w kolejnej linii terapii podzielono względem występowania del17p i/lub mTP53 przy pomocy odsetka, który zaczerpnięto z badania MURANO.
2. Udziały IBR i AKA w wyodrębnionych w pierwszym kroku populacjach określono następująco:

[Redacted text block]

Przyjęte powyżej odsetki mają charakter arbitralnych założeń, gdyż brak jest danych pozwalających na ich precyzyjne określenie. Warto mieć jednak na uwadze, że przyjęty w analizie koszt stosowania AKA jest wyższy niż koszt stosowania IBR (por. rozdz. 3.9.2.1). Ponadto założenia odnośnie podziału udziałów między IBR i AKA w większym stopniu wpływają

[Redacted text block]

Jednocześnie, zgodnie z wynikami badania ELEVATE-RR AKA cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż IBR, w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie czy migotanie przedsionków [5]. W tym kontekście przyjęcie udziałów 50 / 50% w przypadku jednakowej dostępności IBR i AKA (pacjenci z del17p/mTP53 lub pacjenci po VEN) [Redacted text block] W praktyce prawdopodobnie w przypadku wyboru między IBR i AKA częściej stosowany będzie droższy, ale cechujący się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa AKA.

Odsetek występowania del17p i/lub mTP53 wyznaczono w oparciu o badanie MURANO [31], które jest również jednym ze źródeł danych dla schematu VEN + RTX w niniejszej analizie. W badaniu MURANO średni odsetek chorych z del17p wśród wszystkich pacjentów z PBL wynosił 26,1%. W celu określenia odsetka występowania del17p i/lub mTP53 wyznaczono mnożnik. Wykorzystano dane z badania MURANO, w którym wyodrębniono pacjentów tylko z del17p, tylko z mTP53 oraz z del17p i mTP53 (Tabela 30).

Tabela 30.
Obecność del17p i/lub mTP53 – badanie MURANO

Parametr	VEN + RTX	BEND + RTX	Suma
Liczba pacjentów przetestowana pod kątem del17p vs mTP53	171	158	329

Parametr	VEN + RTX	BEND + RTX	Suma
Liczba pacjentów, u których występuje wyłącznie del17p	24	18	42
Liczba pacjentów, u których występuje wyłącznie mTP53	19	23	42
Liczba pacjentów z del17p i mTP53	22	22	44

Wykorzystując powyższe wartości wyznaczono liczbę pacjentów, u których występuje del17p i/lub mTP53. W kolejnym kroku, na podstawie opisywanych danych wyznaczono mnożnik pozwalający oszacować odsetek pacjentów bez del17p i/lub mTP53 – odsetek ten wyniósł 38,9%.

Tabela 31.
Odsetek pacjentów z/bez del17p i/lub mTP53 – oszacowanie

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	128	42+42+44 (Tabela 30)
Liczba pacjentów z del17p	86 (26,1%)	42+44 (Tabela 30)
Mnożnik odzwierciedlający proporcję liczby pacjentów z del17p i/lub mTP53 do liczby pacjentów z del17p	1,49	llozaz powyższych parametrów
Odsetek chorych z del17p i/lub mTP53	38,9%	26,1% x 1,49
Odsetek chorych bez del17p i/lub mTP53	61,1%	

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted] Wyniki oszacowania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 33, Tabela 34, Tabela 35).

Tabela 33.
Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnej linii leczenia po BEND + RTX – [REDACTED]

Terapia	BEND + RTX		
	del17p i/lub mTP53	brak del17p i/lub mTP53	Suma
IBR lub AKA, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AKA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IBR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 34.
Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnej linii leczenia po CLB + RTX [REDACTED]

Terapia	Udział po CLB + RTX		
	del17p i/lub mTP53	brak del17p i/lub mTP53	Suma
IBR lub AKA, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AKA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IBR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 35.
Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnej linii leczenia po ZAN – [REDACTED]

Terapia	Udział po ZAN		
	del17p i/lub mTP53	brak del17p i/lub mTP53	Suma
IBR lub AKA, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AKA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IBR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podsumowanie przyjętego rozpowszechnienia dla poszczególnych schematów stosowanych w kolejnych liniach terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			
	VEN + RTX	IBR	AKA	BEND + RTX
ZAN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IBR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AKA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	VEN + RTX	IBR	AKA	BEND + RTX
VEN + OBI	■	■	■	■
BEND + RTX	■	■	■	■
CLB + RTX	■	■	■	■

W związku z faktem, iż przyjęte odsetki podziału rozpowszechnienia dla IBR oraz AKA nie były konsultowane z ekspertami klinicznymi (gdyż w momencie przeprowadzenia ankiety nie były znane szczegółowe przyszłe kryteria refundacji IBR i AKA), w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym podział rozpowszechnienia pomiędzy IBR oraz AKA będzie wynosił 50%.

Tabela 37.
Rozpowszechnienie schematów stosowanych

Scenariusz AW					
		VEN + RTX	IBR	AKA	BEND + RTX
TN-Subs-Tx-1	ZAN	■	■	■	■
	BEND + RTX	■	■	■	■
	CLB + RTX	■	■	■	■

3.5.1.2. CZAS TRWANIA TERAPII I PRZEŻYCIE PACJENTÓW W STANIE PO PROGRESJI

Modelowanie przeżycia (w tym czasu trwania leczenia) pacjentów stosujących kolejną linię terapii przeprowadzono w oparciu o krzywe PFS i OS z badań klinicznych dla terapii, tj. badania MURANO (dla VEN + RTX i BEND + RTX) [13] oraz RESONATE (dla IBR i AKA) [14].

Badanie MURANO było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność schematu VEN + RTX względem BEND + RTX u pacjentów z oporną/nawrotową PBL. Wyniki pochodzące z pięcioletniej analizy, przy medianie obserwacji wynoszącej 59. miesięcy wykazały, iż 5-letni OS wynosił 82,1% oraz 62,2% odpowiednio dla ramienia VEN + RTX i BEND + RTX (HR=0,4 95% CI: 0,26-0,62) przy czym mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach. Pacjenci w badaniu otrzymywali od jednej do trzech wcześniejszych linii leczenia – łącznie 86,6% przyjęła jedną do dwóch wcześniejszych linii leczenia).

Badanie RESONATE oceniało skuteczność IBR w porównaniu z ofatumumabem. Mediana obserwacji wyniosła 44 miesiące dla pacjentów z PBL, u których zastosowano 1-2 wcześniejszych terapii. Spośród 68 chorych, 40% miało jedną wcześniejszą linię leczenia, a 60% dwie wcześniejsze linie. Wyniki przy medianie wynoszącej 44 miesiące wykazały że 3-letni OS dla pacjentów w ramieniu IBR, którzy są po 1-2 liniach leczenia, wynosił 83%, przy czym mediana OS nie została osiągnięta.

PPS ([REDACTED])

Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano zgodnie z rekomendacjami NICE w zakresie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia. Podczas modelowania krzywych testowano rozkłady parametryczne: Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma. W analizie podstawowej dla schematów VEN + RTX (na podstawie dopasowania do krzywej KM z badania MURANO) oraz IBR/AKA (na podstawie dopasowania do krzywej KM dla pacjentów po 1-2 linii leczenia z badania RESONATE) uwzględniono rozkład wykładniczy. W obu przypadkach wykazał on najniższe wartości AIC i BIC i tym samym najlepsze dopasowania do krzywej przeżycia. W przypadku schematu BEND + RTX najlepsze dopasowanie według AIC uzyskano dla rozkładu Weibulla, natomiast według BIC rozkładu wykładniczego. Z uwagi na najniższą wartość AIC oraz bardziej wiarygodne wizualne dopasowanie w porównaniu do rozkładu wykładniczego, w analizie uwzględniono rozkład Weibulla.

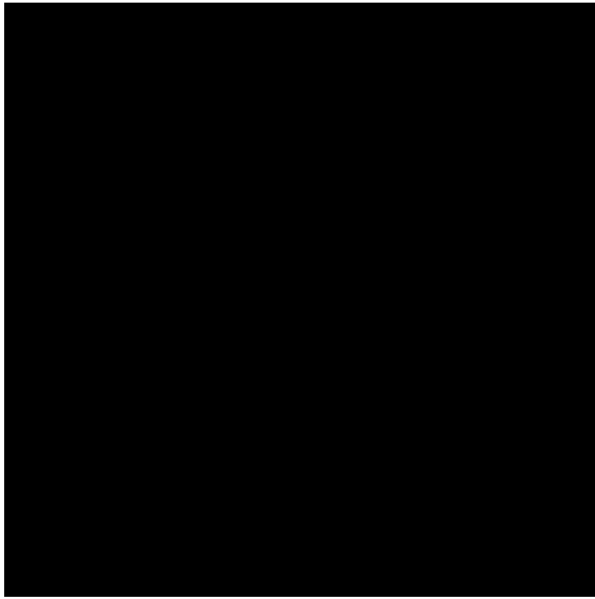
Zestawienie wartości AIC i BIC dla dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla PPS przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38), a zestawienie dopasowanych krzywych na kolejnych wykresach (Wykres 21, Wykres 22, Wykres 23).

Tabela 38.
PPS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych, pacjenci z uprzednio nieleczoną PBL [REDACTED]

Rozkład	VEN + RTX		BEND + RTX		IBR/AKA	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wykładnicza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Źródło	MURANO		MURANO		RESONATE	

Wykres 21.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PPS dla VEN + RTX, [REDACTED]



Wykres 22.

Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PPS dla BEND + RTX, [REDACTED]



Wykres 23.
Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PPS dla IBR/AKA, ██████████



W kolejnej tabeli podsumowano założenia odnośnie wyboru krzywych PPS.

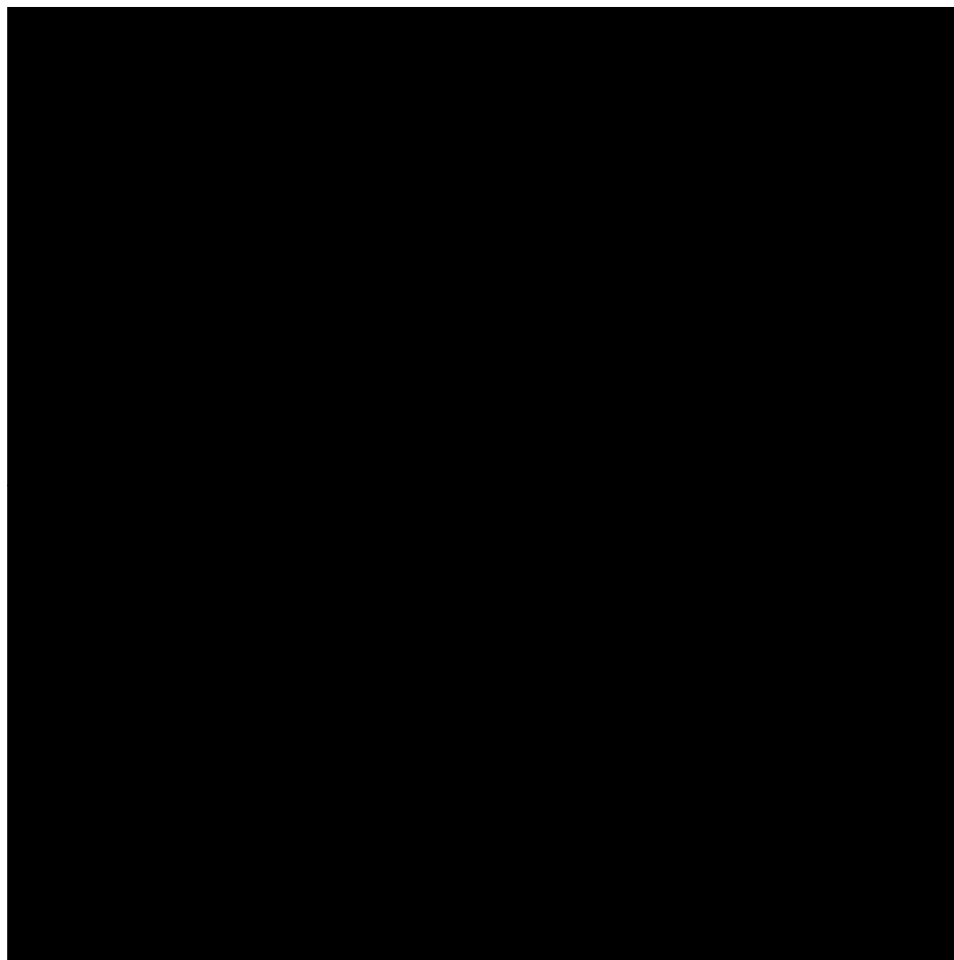
Tabela 39.
Podsumowanie założeń dla krzywych PPS, ██████████

Terapia stosowana w kolejnej linii leczenia	Wybór krzywej	Źródło
VEN + RTX	Wykładnicza	MURANO
BEND + RTX	Weibulla	MURANO
IBR / AKA	Wykładnicza	RESONATE

W celu uniknięcia przeszacowania przeżycia, ryzyko zgonu wynikające z ekstrapolowanych krzywych PPS w każdym cyklu w razie potrzeby skorygowano o ryzyko zgonu wynikające z danych dla śmiertelności naturalnej (por. rozdz. 3.2) Na wykresie poniżej porównano prawdopodobieństwa zgonu po progresji ze śmiertelnością ogólną Polski z uwzględnieniem wieku początkowego pacjentów z tej populacji wynoszącego ██████████ (por. rozdz. 3.1).

Wykres 24.

Ryzyko zgonu po progresji oraz śmiertelność ogólna w populacji Polski (wiek początkowy* = 69,8 lat), [REDACTED]



*) na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów włączonych do badania SEQUOIA

PFS [REDACTED]

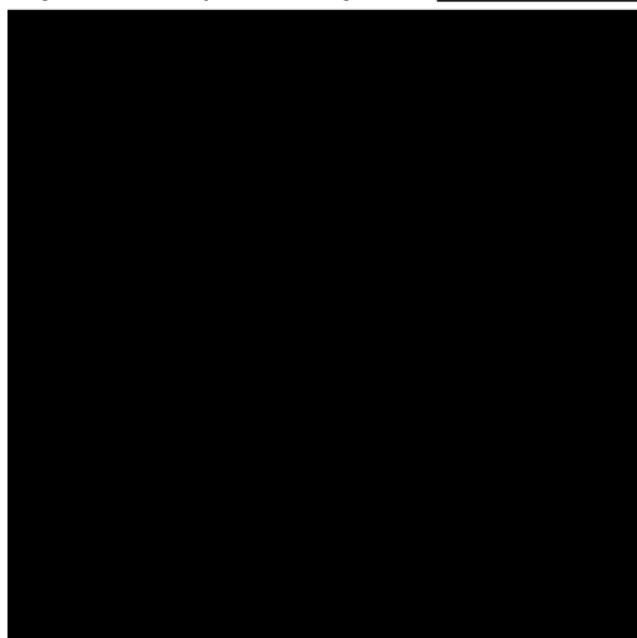
Dane dla PFS [REDACTED] pozyskano z tych samych źródeł danych, które wykorzystano w przypadku ekstrapolacji krzywych PPS. Dane te niezbędne są do oszacowania czasu trwania leczenia [REDACTED]. Omawiane krzywe PFS mają wpływ na koszty związane z zastosowaniem kolejnej linii leczenia, jednocześnie nie wpływają na wyniki kliniczne.

W przypadku PFS dla IBR/AKA wykorzystano krzywe KM z badania RESONATE [REDACTED], a następnie dopasowano do niej krzywe parametryczne. Zgodnie z kryteriami AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się rozkład wykładniczy, który został w konsekwencji wybrany do analizy. Zestawienie wartości AIC i BIC dla dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS [REDACTED] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
PFS w 2. linii leczenia – IBR/AKA, ██████████

Rozkład	IBR/AKA	
	AIC	BIC
Weibulla	██████	██████
Log-normalna	██████	██████
Log-logistyczna	██████	██████
Wykładnicza	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Źródło	RESONATE	

Wykres 25.
Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS ██████████

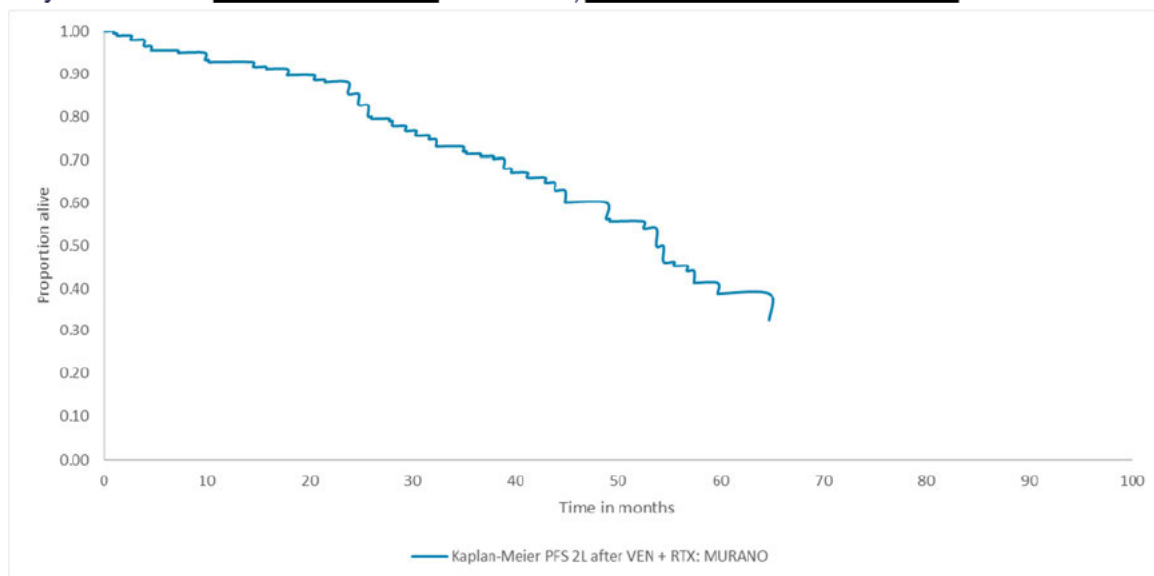


Schemat VEN + RTX zgodnie z zapisami programu lekowego stosowany jest przez określoną maksymalną liczbę cykli – VEN podawany jest przez maksymalnie 24 miesiące, natomiast RTX przez maksymalnie 6 cykli. Schemat BEND + RTX również stosowany jest przez określoną maksymalną liczbę cykli – 6 cykli [26]. W związku z tym koszty leczenia związane z zastosowaniem VEN + RTX oraz BEND + RTX w kolejnej linii leczenia oszacowano w oparciu o krzywe Kapłana-Meiera dla PFS, które obejmują dłuższy okres czasu (ok. 60 miesięcy w przypadku obu schematów) niż określona maksymalna liczba cykli terapii (nie ma konieczności ekstrapolacji krzywych PFS dla tych schematów). W celu uniknięcia przeszacowania PFS, dopasowana krzywa została w razie potrzeby skorygowana o ryzyko zgonu po progresji (wynikające z krzywej PPS).

Zestawienie uwzględnionych krzywych KM dla BEND + RTX oraz VEN + RTX przedstawiono na poniższych wykresach.

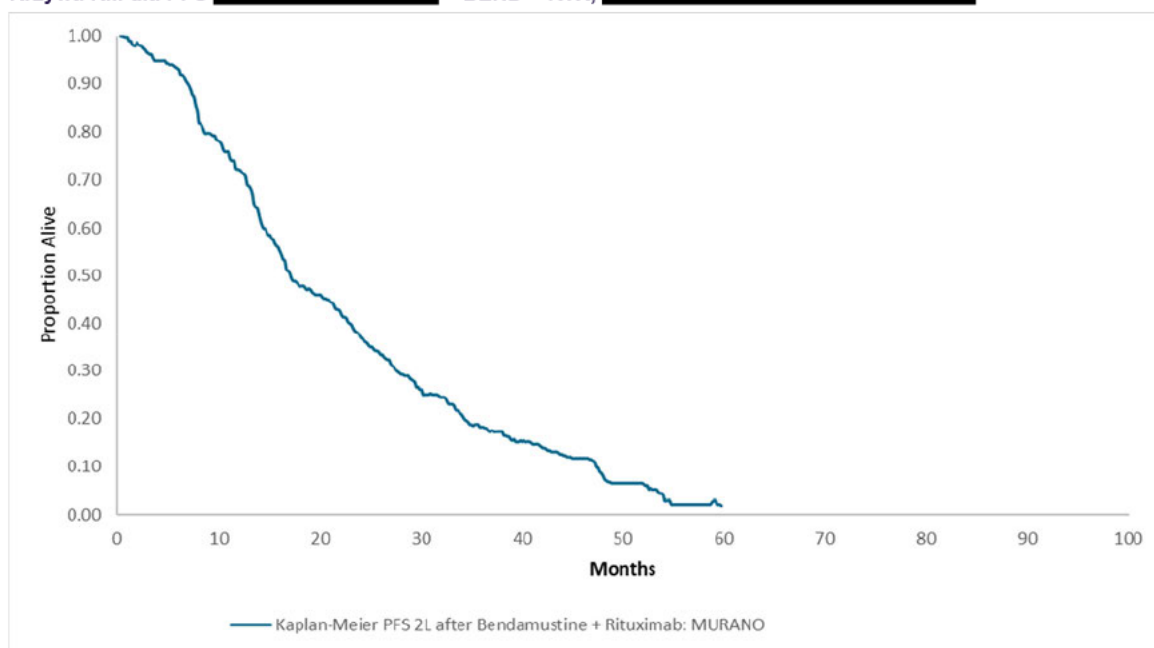
Wykres 26.

Krzywa KM dla PFS ██████████ – VEN + RTX, ██████████



Wykres 27.

Krzywa KM dla PFS ██████████ – BEND + RTX, ██████████



W kolejnej tabeli podsumowano założenia odnośnie wyboru krzywych PFS ██████████.

Tabela 41.

Podsumowanie założeń dla krzywych PFS ██████████

Terapia stosowana w kolejnej linii leczenia	Wybór krzywej	Źródło
VEN + RTX	Krzywa KM	MURANO
BEND + RTX	Krzywa KM	MURANO
IBR / AKA	Wykładnicza	RESONATE

W przypadku wystąpienia progresji [REDACTED] uwzględniono możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia. Przyjęto, że pacjenci w kolejnej linii stosować będą IBR, AKA, VEN + RTX, VEN mono lub BEND + RTX. Koszty kolejnej linii naliczane są z góry w momencie progresji. Wysokość jednorazowo naliczanego kosztu została określona przy uwzględnieniu mediany czasu trwania leczenia dla poszczególnych opcji stosowanych w kolejnej linii. Ostatecznie, średni koszt kolejnej linii po ZAN i po komparatorach określono jako średni koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnej linii ważony udziałami wskazanymi przez ekspertów w ramach badania ankietowego [32, 33].

W kolejnych rozdziałach omówiono założenia dotyczące udziałów terapii stosowanych w kolejnej linii (rozdz. 3.5.2.1) oraz czasu trwania leczenia w kolejnej linii (rozdz. 3.5.2.2).

3.5.2.1. ROZPOWSZECHNIENIE TERAPII

Dane dotyczące terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe, w którym polscy eksperci kliniczni z dziedziny hematologii wskazali, jakie terapie są stosowane [REDACTED]. Średnie udziały schematów [REDACTED] przedstawiono poniżej.

Tabela 42.
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia [REDACTED]

[REDACTED]	VEN mono	VEN + RTX	IBR lub AKA	Inne ^a
IBR lub AKA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
VEN + RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BEND + RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
ZAN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) za reprezentanta innych schematów raportowanych przez ekspertów uwzględniono schemat BEND + RTX

W dostosowanym modelu należy wskazać odsetek pacjentów stosujących aktywne leczenie w kolejnej linii leczenia (Tabela 43) oraz rozpowszechnienie stosowanych schematów (udziały powinny sumować się do 100%, por. Tabela 42). W związku z tym wykorzystano udziały wskazane przez ekspertów klinicznych i zaimportowano je do modelu.

Tabela 43.
Odsetek pacjentów stosujących [REDACTED]

ZAN	[REDACTED]	[REDACTED]
-----	------------	------------

IBR	■	■
AKA	■	■
VEN + RTX	■	■
BEND + RTX	■	■
VEN ^a	■	■

a) założenie analogiczne jak w przypadku VEN + RTX

Od 1 stycznia 2023 r. nastąpiły zmiany w programach lekowych dla PBL, których kształt nie był znany w momencie przeprowadzenia badania. W związku z powyższym, w celu określenia podziału udziałów pomiędzy IBR i AKA zastosowano metodykę opisaną w rozdz. 3.5.1.

W przypadku pacjentów, u których w jednej z linii leczenia zastosowano VEN + RTX, zważając na kryteria włączenia do leczenia IBR lub AKA w ramach PL założono że rozpowszechnienie tych schematów będzie dzielone równomiernie.

Tabela 44.
Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnych linii leczenia w ramieniu VEN + RTX – [REDACTED]

Terapia	Udział po VEN + RTX
IBR lub AKA, w tym:	[REDACTED]
AKA	■
IBR	■

W przypadku zastosowania [REDACTED] schematu BEND + RTX, rozpowszechnienie AKA i IBR w kolejnej linii leczenia oszacowano zgodnie z opisanym wcześniej podejściem. Szczegóły oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnych linii leczenia w ramieniu BEND + RTX – [REDACTED]

Terapia	Udział po BEND + RTX		
	del17p i/lub mTP53	brak del17p i/lub mTP53	Suma
IBR lub AKA, w tym:	■	■	[REDACTED]
AKA	■	■	■
IBR	■	■	■

[REDACTED]

W kolejnej tabeli zestawiono udziały IBR i AKA w kolejnej linii leczenia po ZAN.

Tabela 46.
Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnych linii leczenia w ramieniu ZAN – ██████████

Terapia	Udział po ZAN		
	del17p i/lub mTP53	brak del17p i/lub mTP53	Suma
IBR lub AKA, w tym:	████	████	██████████
AKA	████	████	████
IBR	████	████	████

W przypadku leczenia kolejnej linii po IBR założono, że możliwe będzie zastosowanie jedynie AKA (spośród AKA lub IBR); analogiczne założenie przyjęto dla kolejnej linii po AKA. Ponadto eksperci kliniczni wskazali, że w przypadku zastosowania ██████████ w ramach jednej z linii leczenia AKA lub ZAN, leczeniem możliwym do zastosowania w kolejnej linii leczenia będzie VEN mono. Zgodnie z aktualnym PL, VEN mono może zostać zastosowany wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia IBR. W związku z tym w docelowym rozpowszechnieniu w kolejnych liniach leczenia stosowanych po AKA lub ZAN nie uwzględniono VEN mono, a wskazane przez ekspertów odsetki przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%. Należy mieć jednak na uwadze, że część pacjentów z populacji docelowej, u których stosowany będzie AKA lub ZAN, mogła uprzednio stosować IBR – w takiej sytuacji zastosowanie VEN mono w kolejnej linii będzie możliwe. W konsekwencji w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym przyjęto udziały VEN mono po ZAN i AKA zgodnie ze wskazaniem ekspertów (scenariusz RR-Subs-Tx-1).

VEN mono, zgodnie z kryteriami PL, może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej zastosowano IBR. W konsekwencji IBR nie będzie już stosowany w kolejnej linii leczenia po VEN mono. Podobnie nie będzie stosowany ponownie VEN (w schemacie z RTX ani w monoterapii) W związku z powyższym, przyjęto uproszczone założenie, że 100% pacjentów, którzy zastosowali VEN mono, w kolejnej linii zastosują schemat oparty na chemioterapii tj. BEND + RTX.

Tabela 47.
Rozpowszechnienie kolejnych linii leczenia w ramieniu VEN mono – ██████████

Terapia	Udział po VEN mono
BEND + RTX	100%

Ponadto dla porównania ZAN z VEN mono przyjęto oddzielne założenie dotyczące udziałów opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Zważając na założenie przyjęte w przypadku kolejnych linii leczenia stosowanych po VEN mono i fakt, że pacjenci, którzy stosują VEN mono, najprawdopodobniej wykorzystali większość dostępnych opcji terapeutycznych, ta sama sytuacja dotyczyć będzie pacjentów, którzy zamiast VEN mono zastosują ZAN (w przypadku jego refundacji). Dla porównania ZAN vs VEN mono przyjęto zatem założenie, że 100% pacjentów, u których zastosowano ZAN, w kolejnej linii zastosuje również schemat oparty na chemioterapii tj. BEND + RTX.

Tabela 48.
Rozpowszechnienie kolejnych linii leczenia w ramieniu ZAN (porównanie z VEN mono) – ██████████

Terapia	Udział po ZAN (porównanie z VEN mono)
BEND + RTX	100%

Podsumowanie przyjętego rozpowszechnienia dla poszczególnych schematów stosowanych w kolejnych liniach terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia – ██████████ analiza podstawowa

Terapia	Terapia stosowana w kolejnej linii leczenia				
	VEN mono	VEN + RTX	IBR	AKA	BEND + RTX
ZAN (oprócz porównania z VEN mono)	■	■	■	■	■
ZAN (porównanie z VEN mono)	■	■	■	■	■
IBR	■	■	■	■	■
AKA	■	■	■	■	■
VEN + RTX	■	■	■	■	■
BEND + RTX	■	■	■	■	■
VEN mono	■	■	■	■	■

W związku z faktem, iż przyjęte odsetki podziału rozpowszechnienia dla IBR oraz AKA nie były konsultowane z ekspertami klinicznymi (gdyż w momencie przeprowadzenia badania nie były znane szczegółowe przyszłe kryteria refundacji IBR i AKA), w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym podział rozpowszechnienia pomiędzy IBR oraz AKA będzie wynosił 50% (scenariusz RR-Subs-Tx-2).

Tabela 50.
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia – ██████████ – analiza wrażliwości

Scenariusz AW	Terapia	Terapia stosowana w kolejnej linii leczenia				
		VEN mono	VEN + RTX	IBR	AKA	BEND + RTX
RR-Subs-Tx-1	ZAN (oprócz porównania z VEN mono)	■	■	■	■	■
	AKA	■	■	■	■	■
RR-Subs-Tx-2	ZAN	■	■	■	■	■
	BEND + RTX	■	■	■	■	■

3.5.2.2. CZAS TRWANIA TERAPII

Koszty zastosowania poszczególnych schematów leczenia w kolejnych liniach leczenia oszacowane zostały przy uwzględnieniu średniego czasu trwania leczenia. Czas trwania leczenia dla poszczególnych schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono na podstawie median czasu trwania leczenia dla poszczególnych schematów raportowanych w badaniach klinicznych.

Tabela 51.
Czas trwania kolejnych linii leczenia

Terapia stosowana w kolejnej linii	Mediana czasu trwania leczenia	Źródło
IBR	44,13 cykli	Munir 2019 [34]
AKA	44,13 cykli	
VEN + RTX	VEN 24 mies. (27 cykli)	Seymour 2018 [31]
	RTX 6 cykli	
BEND + RTX	6 cykli	Seymour 2018 [31]
VEN mono	26,9 cykli	Jones 2018 [10]

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- przed progresją,
- po progresji.

Wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oparto na przeglądzie systematycznym badań pierwotnych i wtórnych (opis przeszukania przedstawiono w aneksie A.1.2). Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z AE. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono opis źródeł danych poddanych analizie w niniejszym opracowaniu.

3.6.1. Stany zdrowia

3.6.1.1. DANE Z BADANIA SEQUOIA I ALPINE

W ramach badania SEQUOIA i ALPINE analizowano jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Autorzy oryginalnego modelu ekonomicznego przeprowadzili mapowanie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L na EQ-5D-3L (wykorzystując algorytm mapowania van Houta [35]) argumentując, że jest on preferowany przez NICE. Wartości użyteczności dla stanu przed progresją i po progresji uzyskane z badań SEQUOIA i ALPINE przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 52). Wartości te nie zostały wykorzystane w modelu globalnym, gdyż



Dodatkowym ograniczeniem danych z badań SEQUOIA i ALPINE jest mała liczba obserwacji dla stanu po progresji.

Biorąc pod uwagę argumentację autorów modelu globalnego, w niniejszej analizie odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń w oparciu do wartości użyteczności stanów zdrowia z badań SEQUOIA i ALPINE.

Tabela 52.
Wartości użyteczności – badania SEQUOIA i ALPINE

Stan	SEQUOIA	ALPINE
Przed progresją	█	█
Po progresji	█	█

3.6.1.2. DANE ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH PRZEGLĄDU LITERATURY

W celu zidentyfikowania opublikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z PBL, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (opis przeszukania przedstawiono w aneksie rozdz. A.1.2). W ramach przeglądu odnaleziono 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniach, które włączono do analizy.

Tabela 53.
Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukania systematycznego

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki średnia, (SD)
Beusterien 2010 [37]	Populacja ogólna (n=89) z Wielkiej Brytanii (Anglia i Szkocja)	Standard gamble	Całkowita odpowiedź: 0,91 (0,11) Częściowa odpowiedź: 0,84 (0,14) Brak zmian: 0,78 (0,14) Brak zmian + nudności (stopień 1-2): 0,73 (0,17) Brak zmian + nudności (stopień 1-2) /wymioty 0,73 (0,16) 2 linia leczenia: 0,71 (0,17) Brak zmian + biegunka (stopień 1-2): 0,70 (0,19) Brak zmian + anemia (stopień 3-4): 0,69 (0,18) Progresja choroby 0,68 (0,20) Brak zmian + gorączka (stopień 3-4): 0,67 (0,17) 3 linia leczenia: 0,65 (0,22) Brak zmian + zapalenie płuc (stopień 3-4): 0,58 (0,19)
Ferguson 2008 [38]	Populacja ogólna (n=60) z Wielkiej Brytanii	Time trade off	PFS po 1 linii leczenia: 0,777 Progresja po 1 linii leczenia: 0,540 PFS po 2 linii leczenia: 0,650 Progresja po 2 linii leczenia: 0,470 PFS po końcowej linii leczenia: 0,428 Progresja po końcowej linii leczenia: 0,279

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki średnia, (SD)
Herring 2016 [39]	Populacja chorych z PBL (chorzy włączeni do badania COMPLEMENT-1) (n=447)	EQ-5D	Częściowa odpowiedź: 0,79 Całkowita odpowiedź: 0,78 Progresja choroby oraz BSC: 0,75 Stabilna choroba: 0,76 Spadki użyteczności dla AE z Beusterien 2010
Kosmas 2015 [40]	Populacja ogólna (n=100) z Wielkiej Brytanii	Time trade off	PFS, brak leczenia: 0,82 (0,17) PFS bez 2 linii leczenia: 0,71 (0,23) PFS na początkowej terapii doustnej: 0,71 (0,20) PFS na początkowej terapii dożylniej: 0,67 (0,22) Progresja po 1 linii leczenia: 0,66 (0,22) Progresja po 2 linii leczenia: 0,59 (0,23) PFS w czasie 2 linii leczenia: 0,55 (0,25) PFS na początkowej terapii, wymagana więcej niż 1 wizyta w szpitalu na miesiąc: 0,55 (0,26) Nawrót choroby po trzeciej lub kolejnej linii leczenia: 0,42 (0,25)
Tolley 2013 [41]	Populacja ogólna (n=110) z Wielkiej Brytanii	Time trade off	PFS odpowiedź na leczenie: 0,671 (0,236) PFS odpowiedź na leczenie + małopłytkowość: 0,563 (spadek: -0,108) PFS odpowiedź na leczenie + neutropenia, brak infekcji: 0,508 (spadek: -0,163) PFS odpowiedź na leczenie + ciężka infekcja: 0,476 (spadek: -0,195) PFS brak odpowiedzi na leczenie: 0,394 (0,219) PFS brak odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja: 0,333 (spadek: -0,061) Progresja choroby: 0,214 (0,180) Chorzy po pierwszej lub drugiej linii leczenia, przed kolejną linią leczenia: 0,549 (0,231)

Badanie przedstawione w publikacji Beusterien 2010 przeprowadzone zostało na 89 niezwiązanych z medycyną ochotnikach z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii w 2009 roku. Celem badania był pomiar użyteczności stanów zdrowia związanych z PBL metodą *standard gamble*. Dane raportowane w publikacji Beusterien 2010 zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Publikacja Ferguson 2008 jest abstraktem konferencyjnym, opisującym badanie użyteczności stanów zdrowia związanych z PBL. Do oceny użyteczności wykorzystano preferencje 60 osób z ogólnej populacji Wielkiej Brytanii przy zastosowaniu metody *time trade off* (TTO). Doniesienie naukowe Ferguson 2008 zostało opublikowane wyłącznie w formie abstraktu, co uniemożliwia weryfikację metodyki przeprowadzonego badania pod kątem wiarygodności prezentowanych rezultatów. Dane raportowane w abstrakcie Ferguson 2008 zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Tematem artykułu Herring 2016 jest kanadyjska analiza kosztów-efektywności stosowania ofatumumabu i chlorambucylu w porównaniu z chlorambucylem stosowanym w monoterapii u pacjentów z PBL. Użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania randomizowanego COMPLEMENT-1, porównującego skuteczność chlorambucylu i chlorambucylu w połączeniu z ofatumumabem w pierwszej linii leczenia wśród pacjentów z PBL, dla których niewskazana jest terapia z zastosowaniem fludarabiny. W powyższym badaniu użyteczność w stanie po progresji jest taka sama, jak użyteczność bazowa, więc dane dotyczące pacjentów po progresji wydają się mało wiarygodne. W związku z powyższym nie wykorzystano ich w niniejszej analizie.

doustnej”, natomiast dla stanu zdrowia „*po progresji*” przyjęto użyteczność 0,59, odpowiadającej stanowi „[REDACTED]”. Biorąc pod uwagę fakt, że użyteczność po progresji naliczana jest dożywno, co w praktyce odpowiada terapii w ramach kilku kolejnych linii użyteczność dla progresji po 2. linii stanowić będzie lepsze odzwierciedlenie jakości życia w tym stanie zdrowia, niż użyteczność [REDACTED] która również była raportowana w badaniu Kosmas 2015.

W ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których uwzględniono dane z badania Fergusson 2008 (Scenariusz TN-U-2). Biorąc pod uwagę charakterystykę analizowanej populacji, dla stanu zdrowia „*przed progresją*” przyjęto użyteczność 0,78, odpowiadającej stanowi „[REDACTED]”. Brak jest szczegółowych danych o definicjach stanu zdrowia przyjętych w badaniu Ferguson 2008, ale najprawdopodobniej stan ten odzwierciedla okres bez progresji [REDACTED] schematami chemioterapii o ograniczonym maksymalnym czasie leczenia, takimi jak BEND + RTX lub CLB + RTX. Dla stanu zdrowia „*po progresji*” przyjęto użyteczność 0,47, odpowiadającej stanowi „[REDACTED]”.

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Użyteczności stanów zdrowia – pacjenci z uprzednio nieleczoną PBL

Stan	Analiza podstawowa (SE)	Scen.TN- U-1	Scen.TN- U-2
Przed progresją	0,84 (0,015)	0,71	0,78
Po progresji	0,68 (0,021)	0,59	0,47

SE – błąd standardowy (*standard error*)

[REDACTED]

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wartości użyteczności dla stanów zdrowia „*przed progresją*” i „*po progresji*” przyjęto na podstawie badania Beusterien 2010 ([REDACTED]). Biorąc pod uwagę charakterystykę analizowanej populacji ([REDACTED]), dla stanu zdrowia „*przed progresją*” przyjęto użyteczność 0,71, odpowiadającej stanowi „[REDACTED]”, natomiast dla stanu zdrowia „*po progresji*” przyjęto użyteczność 0,65, odpowiadającej stanowi „[REDACTED]”.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym wartości użyteczności określono w oparciu o dane z analizy Kosmas 2015 (scenariusz RR-U-1). Biorąc pod uwagę charakterystykę analizowanej populacji, dla stanu zdrowia „*przed progresją*” przyjęto użyteczność 0,66, odpowiadającej stanowi „[REDACTED]”, natomiast dla stanu zdrowia „*po progresji*” przyjęto użyteczność 0,59, odpowiadającej stanowi „[REDACTED]”.

W ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których uwzględniono dane z badania Fergusson 2008 (scenariusz RR-U-2). Biorąc pod uwagę charakterystykę analizowanej populacji, dla stanu zdrowia „*przed progresją*” przyjęto użyteczność

0,65, odpowiadającej stanowi „[REDAKOWANE]”, natomiast dla stanu zdrowia „po progresji” przyjęto użyteczność 0,47, odpowiadającej stanowi „[REDAKOWANE]”.

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie dla odpornej/nawrotowej PBL

Stan	Analiza podstawowa (SE)	Scen. RR-U-1	Scen. RR-U-2
Przed progresją	0,71 (0,018)	0,66	0,65
Po progresji	0,65 (0,023)	0,59	0,47

3.6.2. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

W systematycznym przeszukaniu pod kątem użyteczności stanów zdrowia odnaleziono jedynie publikację Tolley 2013, która dostarcza danych dla spadku użyteczności dla ciężkich infekcji (wykorzystane w analizie dla zapalenia płuc), neutropenii i trombocytopenii. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnaleziono danych dotyczących spadków użyteczności dla działań niepożądanych włączonych do analizy. Wykorzystano więc dane przedstawione w modelu ekonomicznym dostarczonym od Zamawiającego. W oryginalnym modelu spadki użyteczności stanów zdrowia oraz czas ich trwania zaczerpnięto z analizy NICE dla PBL. W przypadku braku danych dla niektórych działań niepożądanych przyjęto, że spadki użyteczności odpowiadają największemu spadkowi odnalezionemu w ramach analizy NICE w odniesieniu do innych działań niepożądanych.

Wartości spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych w populacji objętej analizą przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 56.
Spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – wartości przyjęte w modelu

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło	Czas trwania AE (dni)	Źródło
Anemia	-0,0900	TA487 [42]	23,21	TA487
Trombocytopenia	-0,1100	TA487	23,21	TA487
Zapalenie płuc	-0,1950	Tolley 2013 [41]	18,20	TA359 [43]
Neutropenia	-0,1630	TA487	15,09	TA487
Reakcja poinfuzyjna	-0,2000	TA487	3,4	TA487
Nadciśnienie	-0,0200	Wehler 2018 [44]	21,00	Założenie
Gorączka neutropeniczna	-0,1630	TA487	15,09	TA487
Migotanie przedsionków	-0,2200	Wehler 2018	14	Założenie

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło	Czas trwania AE (dni)	Źródło
Limfopenia	-0,1100	Założenie analogiczne do danych dla trombocytopenii	23,21	Założenie analogiczne do danych dla trombocytopenii
Leukopenia	-0,1100		23,21	
Hiperglikemia	-0,050	TA487	20,99	TA487

3.7. Dawkowanie

Dawkowanie ZAN określono zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego tej substancji [45]. Dawkowanie leków w schematach VEN + OBI, VEN + RTX, VEN mono, IBR i AKA określono na podstawie kryteriów programu lekowego B.79 [25]. Dawkowanie schematów BEND + RTX oraz CLB + RTX przyjęto w oparciu o Wytyczne PALG [26].

Tabela 57.
Dawkowanie leków

Schemat	Subs.	Cykl	Dawka	Liczba podań na cykl	Cykl	Maksymalny czas leczenia	Źródło
ZAN	ZAN	wszystkie	160 mg	56	28 dni	do progresji	ChPL [45]
IBR	IBR	wszystkie	420 mg	28	28 dni	do progresji	PL B.79 [25]
AKA	AKA	wszystkie	100 mg	56	28 dni	do progresji	PL B.79 [25]
VEN + OBI	OBI	1	1000 mg	3	28 dni	-	PL B.79 [25]
		2-6	1000 mg	1	28 dni	-	
	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	12 cykli			
BEND + RTX	BEND	1-6	1. linia: 90 mg/m ² Kolejne linie: 70 mg/m ²	2	28 dni	6 cykli	Wytyczne PALG 2021 [26]
		RTX	1	375 mg/m ²	1	28 dni	
	RTX	2-6	500 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
CLB + RTX	CLB	1-6	0,5 mg/kg	2	28 dni	6 cykli	Wytyczne PALG 2021 [26]
		RTX	1	375 mg/m ²	1	28 dni	
	RTX	2-6	500 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	

Schemat	Subs.	Cykl	Dawka	Liczba podań na cykl	Cykl	Maksymalny czas leczenia	Źródło
VEN + RTX	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	PL B.79 [25]
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	24 miesiące	
	RTX	1	375 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
		2-6	500 mg/m ²	1	28 dni		
VEN mono	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	PL B.79 [25]
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	do progresji	

3.8. Względna intensywność dawki

W badaniach klinicznych pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego leczenia, podobnie jak w warunkach rzeczywistych. W związku z tym dane z badań klinicznych odzwierciedlają skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Aby uwzględnić ten fakt, w modelu uwzględniono intensywność dawki i wykorzystano ten parametr do stosownego dostosowania kosztów leku.

Względna intensywność dawki (RDI, *relative dose intensity*) zdefiniowana zostało jako stosunek rzeczywistej intensywności dawki (tj. całkowitej dawki w mg otrzymanej przez pacjenta podzielonej na czas trwania leczenia w dniach) i planowanej intensywności dawki w okresie całego badania. Zastosowanie tej wartości w modelu w przypadku obliczenia kosztów leku zapewnia, że uwzględniona ekspozycja na lek jest zgodna z danymi dotyczącymi skuteczności z badań klinicznych uwzględnionymi w analizie.

Intensywność dawki dla schematów uwzględnionych w modelu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Intensywność dawki – ██████████

Schemat	RDI (mediana)	Źródła
ZAN	98,0%	SEQUOIA [3]
IBR	98,0%	RESONATE-2 [46]
AKA	99,2%	ELEVATE-TN [27]
VEN + OBI	95,1%	CLL14 [28]

- obinutuzumab,
- wenetoklaks,
- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- leki stosowane w ramach chemioterapii w schematach BEND + RTX, CLB + RTX:
 - bendamustyna,
 - rytuksymab
 - chlorambucyl.

3.9.2.1. SUBSTANCJE REFUNDOWANE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

OBI, VEN, IBR refundowane są w ramach programu lekowego B.79. W analizie uwzględniono koszty jednostkowe OBI, VEN i IBR wyznaczone na podstawie przetargów lub zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ [25] z dnia 21. grudnia 2022 r. (wybrano najniższe wartości). Jednocześnie należy zaznaczyć, że w trakcie prac opublikowany został projekt obwieszczenia, które obowiązywać będzie od 1. marca 2023 r., niemniej jednak, w projekcie tym nie zidentyfikowano zmian w zakresie cen uwzględnionych substancji [47].

W poniższej tabeli zestawiono aktualne ceny z przetargów i Obwieszczenia MZ.

Tabela 61.
Ceny OBI, VEN, IBR i AKA

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
VEN							
[48]	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	12.04.2022	100mg	112	240	3 456 673 zł	1,29 zł
[49]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	08.04.2022	100mg	14	40	72 014 zł	1,29 zł
		08.04.2022	100mg	112	600	8 641 683 zł	1,29 zł
		08.04.2022	10mg	14	40	7 201 zł	1,29 zł
		08.04.2022	50mg	7	40	18 004 zł	1,29 zł
[50]	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela	07.02.2022	100mg	112	100	1 440 280 zł	1,29 zł
[51]	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	31.01.2022	100mg # 100mg # 100mg # 10mg # 50mg	sztuki	560 # 280 # 53760 # 560 # 280	7 046 572 zł	1,29 zł
[52]	Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o.	31.01.2022	100mg # 100mg # 100mg # 10mg # 50mg	112 # 14 # 7# 14 # 14	120 # 10 # 15 # 10 # 15	1 768 394 zł	1,29 zł
[53]	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	21.01.2022	100mg # 100mg # 100mg # 10mg # 50mg	112 # 14 # 7 #14 # 7	18 # 8 # 5 # 5 # 5	281 305 zł	1,29 zł
[54]	10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	17.01.2022	100mg # 100mg # 100mg # 10mg # 50mg	112 # 7 # 14 # 14 # 7	91 # 6 # 18 # 6 # 6	1 352 243 zł	1,29 zł
Średnia cena za mg							1,29 zł
Limit finansowania							1,94 zł

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
OBI							
[55]	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	20.04.2022	25mg/1ml x 40	1 fio ka	200	1 231 200 zł	6,16 zł
[56]	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	19.04.2022	25mg/1ml x 40	sztuki	130	800 280 zł	6,16 zł
[48]	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	12.04.2022	1000mg	1 fio ka	240	1 477 440 zł	6,16 zł
[57]	Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	25.03.2022	25mg/1ml x 40	1 fio ka	20	123 120 zł	6,16 zł
[58]	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	21.02.2022	25mg/1ml x 40	sztuki	150	923 400 zł	6,16 zł
[59]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	21.02.2022	1000mg	1 fio ka	80	492 480 zł	6,16 zł
[60]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	26.01.2022	1000mg	sztuki	250	1 539 000 zł	6,16 zł
[61]	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	24.01.2022	25mg/1ml x 40	1 fio ka	40	246 240 zł	6,16 zł
[53]	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	21.01.2022	25mg/1ml x 40	1 fio ka	50	307 800 zł	6,16 zł
[54]	10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	17.01.2022	1000mg	1 fio ka	64	393 984 zł	6,16 zł
Średnia cena za mg							6,16 zł
Limit finansowania							12,08 zł
IBR							
[62]	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	09.02.2023	140mg	90	250	2 329 520 zł	0,74 zł
Średnia cena za mg							0,74 zł
Limit finansowania							1,94 zł
AKA							
[63]	Dolnośląskie Centrum Onkologii Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu	06.02.2023	100mg	60	120	1 200 000 zł	1,67 zł
Średnia cena za mg							1,67 zł
Limit finansowania (cena za mg)							4,35 zł

Ceny VEN, OBI, IBR i AKA z przetargów są niższe niż oficjalne ceny z Obwieszczenia MZ, zatem w analizie przyjęto koszt w oparciu o dane z przetargów.

3.9.2.2. SUBSTANCJE REFUNDOWANE W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII

W przypadku RTX, BEND dane dotyczące realnego kosztu dla leku zawierającego daną substancję czynną zaczerpnięto z komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [64]. W opublikowanym przez NFZ komunikacie nie odnaleziono danych dotyczących CLB, w związku z tym przeszukano bazę przetargów publicznych na zakup leków.

Tabela 62.
Cena CLB w odnalezionych przetargach

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[65]	Wojewódzki Szpital Zespolony	2022-08-02	2mg	25	5	402,30 zł	1,61 zł
[66]	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	2022-08-02	2mg	1	750	2 389,50 zł	1,59 zł
[67]	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 3 w Rybniku	2022-08-03	2mg	25	60	4 808,81 zł	1,60 zł
[68]	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	2022-09-28	2mg	25	12	956,97 zł	1,59 zł
[69]	Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Sniadeckiego w Nowym Sączu	2022-10-03	2mg	25	40	3 189,89 zł	1,59 zł
Średnia cena za mg							1,60 zł
Limit finansowania							1,61 zł

Tabela 63.
Jednostkowe koszty CLB, RTX i BEND

Substancja	Koszt NFZ za 1 mg
CLB	1,60 zł
RTX	3,46 zł
BEND	1,61 zł

3.9.3. Koszty podania

W analizie przyjęto następujące założenia:

- leki doustne (ZAN, IBR, AKA, VEN, BEND i CLB) nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,

- podanie leków dożylnych (OBI) w ramach programu lekowego będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu rozliczanego* w ramach katalogu dla programów lekowych,
- podanie leków dożylnych w ramach chemioterapii (RTX) będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków rozliczanego* w ramach katalogu chemioterapii.

Koszty wymienionych procedur przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 31/2023/DGL [70] (program lekowy) oraz Zarządzeniem Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ [71] (chemioterapia). Wycenę punktu dla powyższych świadczeń obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na II połowę 2022 roku ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń odpowiednio w zakresie *program lekowy – średnia ze świadczeń leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (kod produktu 03.0000.403.02)* i *leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ibrutynibem (kod produktu 03.0000.392.02)* oraz *chemioterapia w trybie jednodniowym w zakresie skojarzonym (kod produktu 03.0000.112.02)*.

Tabela 64.
Koszty podania uwzględnione w analizie

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,36 zł	661,62 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (leki podstawowe)	390	1,38 zł	537,18 zł

W poniższych tabelach zestawiono sposób, w jaki naliczane są koszty związane z podaniem leków w schematach VEN + OBI, VEN + RTX i BEND + RTX. Dla pozostałych interwencji (ZAN, IBR, AKA, VEN mono) przyjęto zerowe koszty podania.

Tabela 65.
Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie VEN + OBI

Cykl leczenia	VEN	OBI (liczba podań na cykl)	Koszt podania leków
1	tabletki, zgodnie z założeniem lek nie generuje kosztów podania	3 podania ^a	3 x 661,62 zł
2-6		1 podanie	1 x 661,62 zł
7-12		0 podań	0 zł

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

Tabela 66.
Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie VEN + RTX

Cykl leczenia	VEN	RTX (liczba podań na cykl)	Koszt podania leków
1-6	tabletki, zgodnie z założeniem lek nie generuje kosztów podania	1	1 x 537,18 zł
7-26		0	0 zł

Tabela 67.
Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie BEND + RTX

Cykl leczenia	RTX	BEND (liczba podań na cykl)	Koszt podania leków
1-6	podanie RTX pokrywa się z podaniem BEND	2	2 x 537,18 zł

Tabela 68.
Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie CLB + RTX

Cykl leczenia	CLB	RTX (liczba podań na cykl)	Koszt podania leków
1-6	tabletki, zgodnie z założeniem lek nie generuje kosztów podania	1	1 x 537,18 zł

3.9.4. Koszty monitorowania

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe dla procedur związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia pacjentów. Wartość punktowa została przyjęta zgodnie z Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL [70] (program lekowy), Zarządzeniem Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ [72] (chemioterapia) oraz Zarządzeniem Nr 12/2023/DSOZ [73] (ambulatoryjna opieka specjalistyczna). Wycenę punktu dla uwzględnionych świadczeń obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na II połowę 2022 roku ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie:

- *program lekowy – średnia ze świadczeń leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ibrutynibem (kod produktu 03.0000.392.02) oraz leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (kod produktu 03.0000.403.02),*
- *chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym (kod produktu 03.0000.111.02),*
- *świadczenia w zakresie hematologii – diagnostyka onkologiczna (kod produktu 02.1070.301.02).*

Tabela 69.
Koszty monitorowania

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość / rok
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	4016,4	1,36 zł	5 459,68 zł
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii	3407,4	1,36 zł	4 631,84 zł
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,37 zł	1 622,40 zł ^a
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,40 zł	627,93 zł ^b

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

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

- leczenie stosowane w ramach programu lekowego:
 - terapia VEN + OBI: naliczany jest koszt według wyceny świadczenia 5.08.08.0000127,
 - terapię VEN + RTX: naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.08.0000127, w 2. roku terapii naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.08.0000128,
 - terapię IBR, AKA, VEN mono: w 1. roku naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.08.0000127, w kolejnych latach terapii naliczany jest koszt wg wyceny świadczenia 5.08.08.0000128,
 - terapia ZAN: przyjęto taki sam koszt jak dla leków w programie lekowym B.79,
- leczenie stosowane w ramach chemioterapii:
 - terapię CLB + RTX, BEND + RTX: naliczany jest koszt według wyceny świadczenia 5.08.05.0000008,
- brak aktywnego leczenia: przyjęto, że koszt naliczany będzie według wyceny świadczenia 5.30.00.0000012.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie kosztów monitorowania, uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 70.
Koszty monitorowania uwzględnione w analizie – podsumowanie

Schemat	Koszt monitorowania / cykl
ZAN	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
IBR	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
AKA	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
VEN + OBI	418,54 zł
VEN + RTX	1 rok: 418,54 zł 2 rok: 355,08 zł
VEN mono	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
CLB + RTX	124,37 zł
BEND + RTX	124,37 zł
Brak terapii	48,14 zł

3.9.5. Koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS)

Zespół rozpadu guza (TLS, ang. *tumor lysis syndrome*) jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu zdarzeniem mogącym wystąpić u chorych z PBL. Jest to poważny stan nagły, który obejmuje nagromadzenie się metabolitów komórkowych, które przeciążają homeostazę organizmu, prowadząc

do niewydolności nerek, dysrytmii serca czy drgawek. Ryzyko wystąpienia TLS klasyfikuje się na podstawie wielkości węzłów chłonnych i liczby limfocytów. Profilaktyka TLS dostosowana jest do kategorii ryzyka tego zdarzenia i opiera się na zmniejszaniu kwasu moczowego przy wykorzystaniu doustnych leków tj. allopurynol czy rasburykaza, nawodnieniu oraz monitorowaniu parametrów biochemicznych krwi.

Kategorie ryzyka wystąpienia TLS zaczerpnięto z badania MURANO dla ramienia VEN + RTX [31]. Raportowane w badaniu odsetki wystąpienia niskiego, pośredniego oraz wysokiego ryzyka TLS przedstawiono poniżej.

Tabela 71.
Ryzyko wystąpienia TLS – wartości przyjęte w analizie

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów w ramieniu VEN + RTX	194
Niskie ryzyko TLS	17,53%
Pośrednie ryzyko TLS	54,64%
Wysokie ryzyko TLS	27,84%
Źródło	MURANO (ramię VEN + RTX)

Wyższe ryzyko TLS najczęściej występuje wśród pacjentów, których leczenie oparte jest na schematach z VEN. W celu zmniejszenia ryzyka TLS w początkowym okresie leczenia VEN następuje stopniowe zwiększanie dawki leku. W badaniu CLL-14 [28] (badanie RCT porównujące VEN + OBI i OBI + CLB) wszystkie przypadki TLS wystąpiły w okresie dostosowania dawki VEN. W konsekwencji w analizie uwzględniono jednorazowy koszt profilaktyki TLS w przypadku terapii schematami z VEN. Koszt ten naliczany jest w pierwszym cyklu terapii tymi schematami.

W analizie przyjęto, że w przypadku ryzyka wystąpienia TLS, u pacjentów ramach profilaktyki stosuje się rasburykazę (wysokie ryzyko TLS) i allopurynol (niskie lub umiarkowane ryzyko TLS), co jest zgodne z wytycznym PALG dot. leczenia PBL [26]. Biorąc pod uwagę niskie koszty allopurynolu, uwzględnienie ich miałyby pomijalny wpływ na wyniki analizy. W konsekwencji koszty te pominięto w obliczeniach.

W niniejszej analizie założono, że u pacjentów, z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS, podawana będzie rasburykaza w dawce 0,2 mg/kg mc. przez 5 dni. Schemat dawkowania leku zaczerpnięto z analizy NICE dla VEN [74] i jest on zgodny z ChPL dla leku Fasturtec® [75] i wytycznymi PALG [26]. Koszt rasburykazy oszacowano na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ [25].

Tabela 72.
Cena rasburykazy

Substancja	Nazwa	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Cena za mg
Rasburicasum	Fasturtec	1,5 mg/ml	3 fioł. a 1,5 mg	724,63	161,03

Koszt podania rasburykazy pozyskano z Zarządzenia nr 44/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [71]. W związku z tym, że rasburykaza, zgodnie z ChPL, podawana jest raz na dobę w 30 minutowym wlewie dożylnym, koszt podania przypisano zgodnie z wyceną świadczenia *hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach*.

Tabela 73.
Koszty podania rasburykazy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość pkt	Wycena pkt	Wartość	Liczba podań	Koszt podania
5.08.05.0000176	Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	322	1,38 zł	443,52 zł	5	2 217,59 zł

Koszt substancji oraz podania zaimplementowano do modeli ekonomicznych i zgodnie ze średnią masą pacjentów wyznaczono sumaryczny koszt wystąpienia wysokiego ryzyka TLS (Tabela 74).

Tabela 74.
Koszt leczenia TLS – dane przyjęte w analizie dla schematów zawierających VEN

Populacja	Koszt leczenia TLS	Źródło
Pacjenci z uprzednio nieleczoną PBL	14 797,17 zł	5 podań x 161,03 zł x 0,2 mg x 78,12 kg + 2 217,59 zł
Pacjenci z oporną/nawrotową PBL	14 863,19 zł	5 podań x 161,03 zł x 0,2 mg x 78,53 kg + 2 217,59 zł

3.9.6. Koszty kolejnych linii leczenia

W analizie przyjęto, że część pacjentów otrzyma [REDAKTOWANE] po wystąpieniu progresji. Koszty związane [REDAKTOWANE] modelowane są na podstawie czasu trwania leczenia [REDAKTOWANE]. Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii przedstawiono w rozdziale 3.5.1.1. Koszty leczenia po progresji obejmują koszty substancji, ich podania i monitorowania. Dawkowanie schematów stosowanych w kolejnych liniach przedstawiono w rozdziale 3.7. Czas trwania leczenia terapii [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] przedstawiono w rozdziale 3.5.1.2.

Zgodnie z opinią ekspertów w ramach kolejnej linii leczenia będą stosowane schematy IBR, VEN + RTX, AKA oraz BEND + RTX. Oszacowanie kosztów jednostkowych substancji stosowanych w

powyższych schematach, koszty podania oraz monitorowania przedstawiono w rozdziałach 3.9.2, 3.9.3 i 3.9.4.

W analizie przyjęto, że część pacjentów otrzyma kolejną linię leczenia po wystąpieniu progresji. Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii przedstawiono w rozdziale 3.5.2.1. Koszty leczenia po progresji obejmują koszty substancji i ich podania. Dawkowanie schematów stosowanych w kolejnych liniach przedstawiono w rozdziale 3.7. Czas trwania leczenia kolejnej linii przedstawiono w rozdziale 3.5.2.2.

Zgodnie z opinią ekspertów w ramach kolejnej linii leczenia będą stosowane schematy IBR, VEN + RTX, AKA, VEN mono oraz BEND + RTX. Oszacowanie kosztów jednostkowych kosztów stosowanych w powyższych schematach, koszty podania oraz monitorowania przedstawiono w rozdziałach 3.9.2, 3.9.3 i 3.9.4.

3.9.7. Koszty leczenia AE

W ramach analizy uwzględniono następujące AE:

- anemia,
- trombocytopenia,
- zapalenie płuc,
- neutropenia,
- limfopenia,
- leukopenia
- reakcja poinfuzyjna,
- hiperglikemia
- nadciśnienie,
- gorączka neutropeniczna,
- migotanie przedsionków.

Dane dotyczące częstości występowania AE przedstawiono w rozdziale 3.4.

3.9.7.1. ANEMIA, TROMBOCYTOPENIA, LIMFOPENIA I LEUKOPENIA

Koszt leczenia anemii, trombocytopenii, limfopenii oraz leukopenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (jednorodne grupy pacjentów) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2020 roku [76]. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok). Oszacowany w ten sposób koszt leczenia niedokrwistości, trombocytopenii i leukopenii wyniósł 2 324,05 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Koszt leczenia niedokrwistości, trombocytopenii, limfopenii i leukopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	5 866,41 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	1 908,92 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	592,37 zł
Średni koszt leczenia		2 324,05 zł

3.9.7.2. ZAPALENIE PŁUC

Koszty leczenia zapalenia płuc oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [76], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D47 – Zapalenie płuc z pw	5 338	3 485,56 zł
D48 – Zapalenie płuc bez pw	15 304	2 364,41 zł
Średnia ważona		2 654,34 zł

3.9.7.3. REAKCJA POINFUZYJNA

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

3.9.7.4. HIPERGLIKEMIA

Koszt leczenia hiperglikemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP K37 – *Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi*. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok) [76].

Tabela 77.
Koszt leczenia hiperglikemii

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	3 369,11 zł

3.9.7.5. NADCIŚNIENIE

Koszty wystąpienia nadciśnienia oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla trzech grup [76], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Koszty leczenia nadciśnienia

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	471	6 251,48 zł
E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	555	3 944,95 zł
E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	19 076	1 523,80 zł
Średnia ważona:		1 701,42 zł

3.9.7.6. NEUTROPENIA, GORĄCZKA NEUTROPENICZNA

Koszty wystąpienia neutropenii i gorączki neutropenicznej oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [77]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-10.2022 [78]. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 79.
Koszty leczenia neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Neutropenia, gorączka neutropeniczna	5 771,29 zł	7 639,67 zł

3.9.7.7. MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Koszty wystąpienia migotania przedsionków oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [76], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80.
Koszt leczenia migotania przedsionków

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
E61 Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	25 301	1 699,28 zł
E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż bez pw	20 231	1 223,80 zł
Średnia ważona:		1 488,01 zł

3.9.7.8. PODSUMOWANIE KOSZTÓW LECZENIA AE

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte koszty leczenia AE.

Tabela 81.
Koszty leczenia AE – podsumowanie

AE	Koszt leczenia
Anemia	2 324,05 zł
Trombocytopenia	2 324,05 zł
Limfopenia	2 324,05 zł
Zapalenie płuc	2 654,34 zł
Neutropenia, gorączka neutropeniczna	7 639,67 zł
Leukopenia	2 324,05 zł
Reakcja poinfuzyjna	0,00 zł
Hiperglikemia	3 369,11 zł
Nadciśnienie	1 701,42 zł
Migotanie przedsionków	1 488,01 zł

3.9.8. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w naliczanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni.

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [79].

Tabela 82.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,53 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,98 zł	1,00

Wartość jednostkową oraz sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	338,72 zł	5 561 553	57%	28	9 484,10 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	53,98 zł	4 161 401	43%	28	1 511,55 zł
	Średni koszt				6 071,87 zł

4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
II	[Redacted]
III	[Redacted]
IV	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

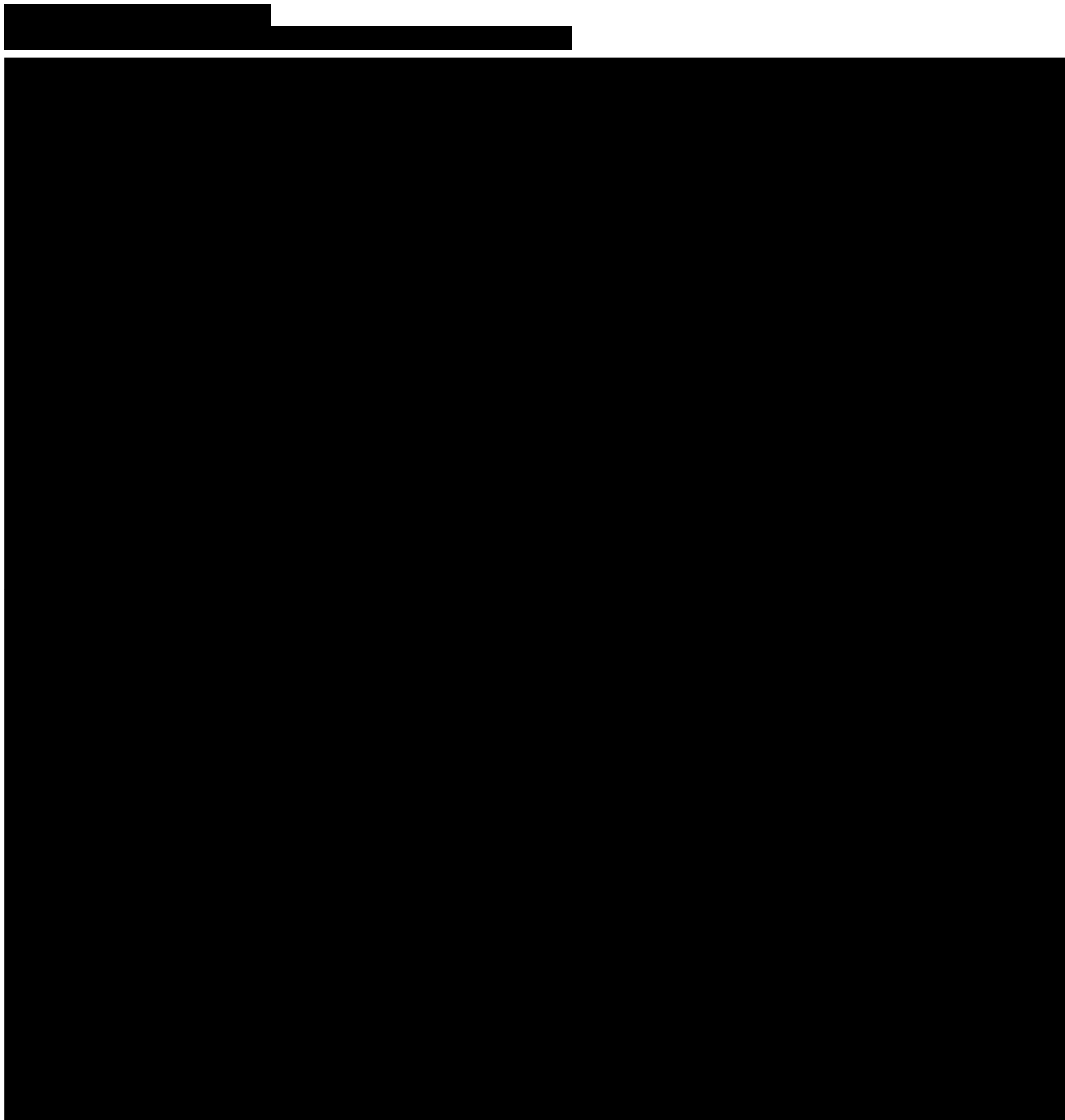
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

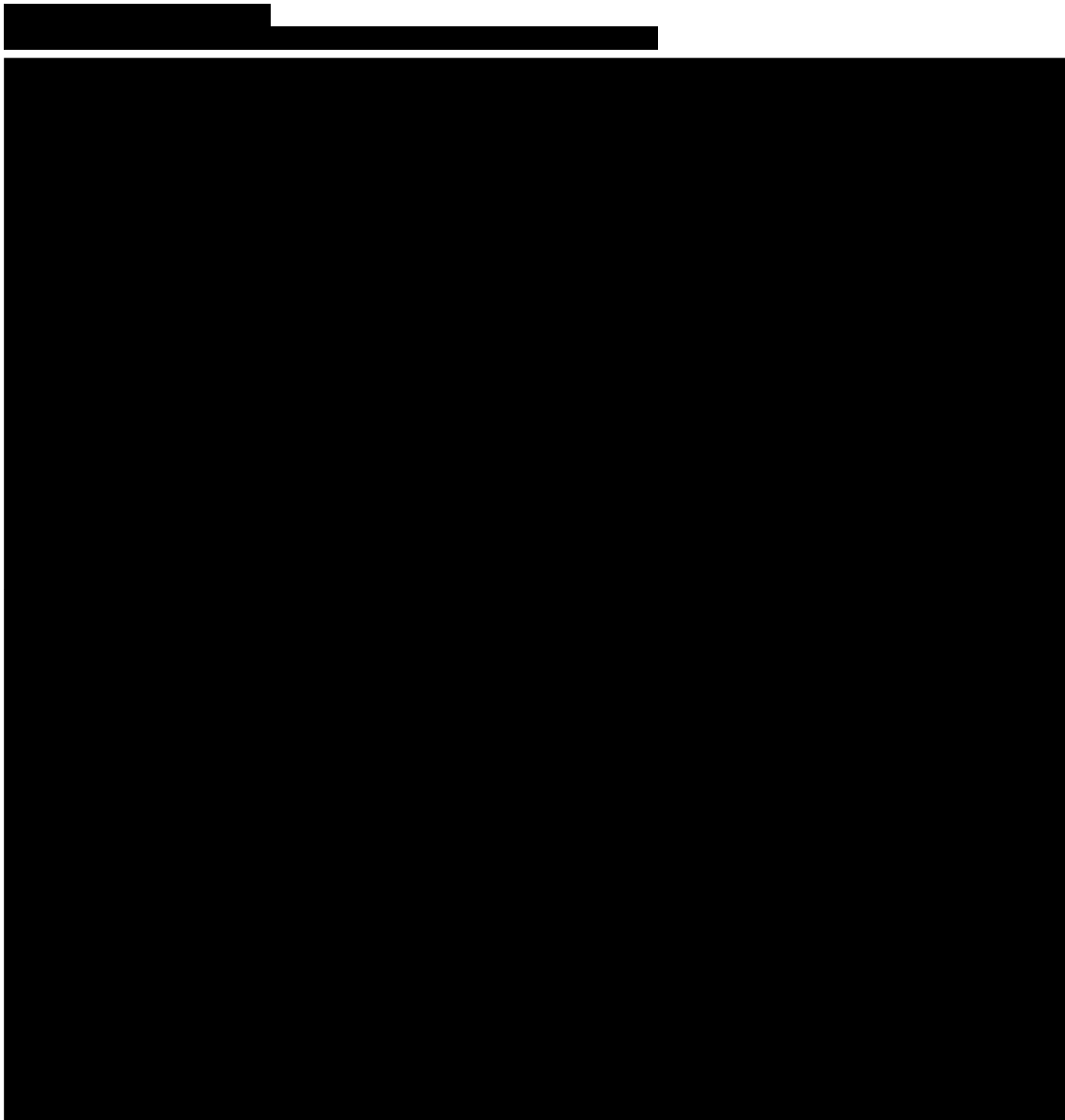
[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Analiza wrażliwości

5.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 108.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – **uprzednio nieleczona PBL**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
TN-H	Horyzont czasowy (dożywni (30))	15 lat	<i>Time horizon</i> (arkusz <i>Settings</i> , komórka E8)	Rozdz. 2.6
TN-D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Discount rate for costs</i> , <i>Discount rate for health</i> (arkusz <i>Settings</i> , komórki E10:E11)	Rozdz. 2.10
TN-TTP-1	Efektywność ZAN – TTP (rozkład log-normalny)	Rozkład log-logistyczny	<i>Time to Progression (TTP)</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka H18)	Rozdz. 3.3.1.1
TN-TTP-2	Efektywność BEND + RTX – TTP (rozkład log-logistyczny)	Rozkład Weibulla	<i>Time to Progression (TTP)</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka H22)	
TN-TTP-3		Rozkład log-normalny		
TN- U-1	Użyteczności stanów zdrowia (Beusterien 2010)	Fergusson 2008	<i>Utilities</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka D8)	Rozdz. 3.6
TN- U-2		Kosmas 2015		
TN - Subs-Tx	Udziały AKA i IBR w kolejnej linii leczenia dostosowane do kryteriów refundacji w PL (Tabela 36)	Udziały IBR i AKA: 50%/50% (Tabela 37)	<i>Subsequent treatment distribution and delay</i> (arkusz <i>Subs Tx Cost</i> , komórki I24:I30, K24:K30)	Rozdz. 3.5.1.1
TN-TTP-HR_MIN	Wartość HR dla TTP dla porównania ZAN vs CLB + RTX (0,17)	0,10	<i>Time to Progression (TTP)</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G26)	Rozdz. 3.3.1.1
TN-TTP-HR_MAX		0,31		

5.1.2. Wyniki – CUA



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.4. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 112.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości –

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
RR -H	Horyzont czasowy (30)	15 lat	<i>Time horizon</i> (arkusz <i>Settings</i> , komórka E8)	Rozdz. 2.6
RR-D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Discount rate for costs</i> , <i>Discount rate for health</i> (arkusz <i>Settings</i> , komórki E10:E11)	Rozdz. 2.10
RR-PFS	PFS dla ZAN i IBR (rozkład Weibulla)	Rozkład log-logistyczny	<i>Progression-Free Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórki H48:H49)	Rozdz. 3.3.2.1
RR-OS	OS dla ZAN i IBR (rozkład wykładniczy)	Rozkład log-normalny	<i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórki H109:H110)	Rozdz. 3.3.2.2
RR_PFS_OS_HR_NMA	Współczynnik HR w zakresie PFS i OS dla porównania ZAN vs AKA (ELEVATE-RR HR)	NMA HR	<i>Progression-Free Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G50) ORAZ <i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G111)	Rozdz. 3.3.2.1, 3.3.2.2
RR_PFS_HR_MIN	Współczynnik HR w zakresie PFS dla porównania ZAN vs BEND+RTX (HR)	Dolna wartość przedziału ufności wynosząca 0,10	<i>Progression-Free Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G52)	
RR_PFS_HR_MAX	Współczynnik HR w zakresie PFS dla porównania ZAN vs BEND+RTX (HR)	Górna wartość przedziału ufności wynosząca 0,31	<i>Progression-Free Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G52)	Rozdz. 3.3.2.1
RR_PFS_OS_HR=1	Współczynnik HR w zakresie PFS dla porównania ZAN vs AKA (ELEVATE-RR HR)	HR=1	<i>Progression-Free Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G50)	
	Współczynnik HR w zakresie OS dla porównania ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND+RTX (ELEVATE-RR HR – AKA, HR – BEND+RTX)	HR=1	<i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G111 oraz G113)	Rozdz. 3.3.2.2
RR_OS_HR_MIN	Współczynnik HR w zakresie OS dla porównania ZAN vs BEND+RTX (HR)	Dolna wartość przedziału ufności wynosząca 0,33	<i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka G113)	
RR-Subs-Tx-1	Rozpowszechnienie kolejnych linii leczenia – udziały AKA, IBR i VEN w kolejnej linii leczenia dostosowane do	Udziały VEN mono wskazane przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej ankiety	<i>Subsequent Treatment Distribution</i> (arkusz <i>Subs Tx Cost</i> , komórka G25)	Rozdz. 3.5.1.1

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
RR-Subs-Tx-2	kryteriów refundacji w PL (nieuwzględnianie VEN mono po ZAN i AKA i przeliczony podział udziałów IBR i AKA)	Udział IBR i AKA – 50%/50%		
RR - U-1	Użyteczności stanów zdrowia (Beusterien 2010)	Fergusson 2008	<i>Utilities</i> (arkusz <i>Clinical Inputs</i> , komórka D15)	Rozdz. 3.6
RR - U-2		Kosmas 2015		

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji


Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn. W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy (dane w LY lub QALY) z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozd. A.1.1). W przeprowadzonym przeglądzie nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych przeprowadzonych dla zanubrutynibu umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.



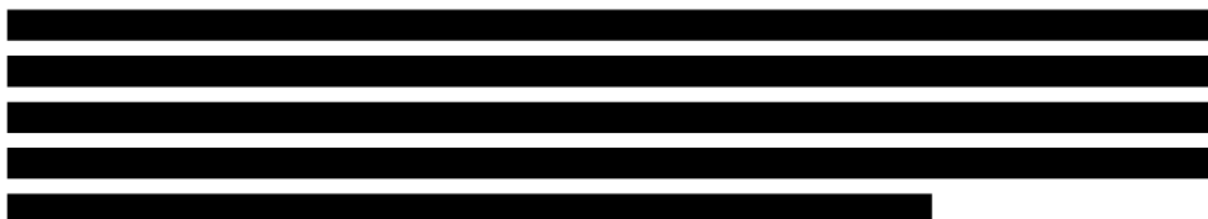
6.3.1.1. WALIDACJA W ZAKRESIE PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI

Wiarygodność wyników dla ZAN w zakresie przeżycia wolnego od progresji (krzywa TTP + PrePS) zweryfikowano w oparciu o dane dotyczące krzywej PFS z badań RESONATE-2 [21] oraz ALLIANCE [22] dla IBR. Badanie RESONATE-2 było badaniem RCT III fazy z udziałem pacjentów leczonych 

W trakcie prac nad raportem HTA odnaleziono badania MABLE [29] i ALLIANCE [22], w których oceniano skuteczność schematu BEND + RTX [REDACTED]. Poniżej zestawiono krzywe KM w zakresie przeżycia wolnego do progresji z badań MABLE, ALLIANCE i SEQUOIA oraz krzywą przeżycia bez progresji dla BEND + RTX z niniejszej analizy (wynikająca z krzywych TTP i PrePS).

Wykres 39.

Zestawienie krzywych KM w zakresie PFS dla schematu BEND + RTX z badań MABLE, ALLIANCE i SEQUOIA oraz krzywej przeżycia bez progresji z niniejszej analizy



6.3.1.2. WALIDACJA W ZAKRESIE PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

Wiarygodność wyników dla ZAN i BEND + RTX w zakresie przeżycia całkowitego (PrePS + PPS) zweryfikowano w oparciu o dane dotyczące krzywych OS z badania ALLIANCE [22] oraz badania RESONATE-2 [21] (Tabela 119, Wykres 40, Wykres 41).

Tabela 119.

Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w badaniach RESONATE-2 i ALLIANCE oraz w niniejszej analizie

Źródło	Interwencja	5-letnie przeżycie	7-letnie przeżycie
ZAN			
Niniejsza analiza	ZAN	[REDACTED]	[REDACTED]
RESONATE-2	IBR	83%	78%

Źródło	Interwencja	5-letnie przeżycie	7-letnie przeżycie
ALLIANCE	IBR	83%	-
BEND + RTX			
Niniejsza analiza	BEND + RTX	■	■
ALLIANCE	BEND + RTX	77%	-

Wykres 40.

Zestawienie krzywych KM w zakresie OS dla IBR z badań ALLIANCE, RESONATE-2 oraz krzywej przeżycia całkowitego z niniejszej analizy



Wykres 41.

Zestawienie krzywych KM w zakresie OS dla schematu BEND + RTX z badania ALLIANCE oraz krzywej przeżycia całkowitego z niniejszej analizy



6.3.2.1. WALIDACJA EKSTRAPOLACJI KRZYWYCH PFS DLA ZAN I IBR

W modelu globalnym przeprowadzono walidację zewnętrzną, której wyniki przedstawiono poniżej. Ekstrapolowana krzywa PFS dla IBR zestawiona została z wynikami innych opublikowanych źródeł danych w tym zakresie, którymi były połączone wyniki badania RESONATE oraz RESONATE-2 (O'Brien 2019 [14]). Badania te były wieloośrodkowymi badaniami RCT III fazy dla IBR. Zintegrowane badanie obejmowało 271 chorych (136 uprzednio nieleczonych bez del17p – badanie RESONATE-2 oraz 135 pacjentów z oporną/nawrotową PBL – badanie RESONATE). W publikacji O'Brien 2019 zaprezentowano wyniki dla IBR w podziale na linie leczenia (0, 1-2, 3+ uprzednie linie leczenia), przy czym wyniki analizy przeżycia chorych, którzy zastosowali 1-2 wcześniejsze linie leczenia połączono, ponieważ liczba chorych leczonych jedną wcześniejszą linią terapii była niewielka (N=27). Mediana okresu obserwacji pacjentów [redacted] w badaniu wyniosła 44 miesiące. Obserwowany PFS w ramieniu IBR w populacji pacjentów z badań RESONATE i RESONATE-2, u których uprzednio zastosowano [redacted], przedstawiono na poniższym wykresie, porównując go z ekstrapolowanymi w modelu krzywymi Weibulla dla PFS.

Wykres 42.

Ekstrapolowane w modelu krzywe PFS dla ZAN i IBR w porównaniu z wynikami badania RESONATE i RESONATE-2



[Redacted text block]

6.3.2.2. WALIDACJA EKSTRAPOLACJI KRZYWYCH OS DLA ZAN I IBR

Ekstrapolowane krzywe OS dla IBR zostały zwalidowane przez autorów oryginalnego modelu względem dostępnych, zewnętrznych źródeł danych. W tym celu wykorzystano wielośrodkowe randomizowane badanie III fazy – RESONATE [34], w którym oceniano skuteczność IBR w porównaniu z ofatumumabem [Redacted] PBL oraz SLL. We wspomnianym badaniu 195 pacjentów leczonych było IBR. W końcowej analizie, w której okres obserwacji wynosił ok. 6 lat (mediana obserwacji 65,3 miesiąca) odnotowano medianę OS wynoszącą 67,7 miesiąca (Wykres 43). [Redacted]

[Redacted text block]

Kolejnym zewnętrznym źródłem danych były wyniki łączne badań RESONATE i RESONATE-2 dla pacjentów, u których zastosowano [REDACTED] (O'Brien 2019, szczegóły dot. tej publikacji opisano w rozdz. 6.3.2.1), Obserwowany OS w ramieniu IBR wśród chorych, u których [REDACTED] został zaprezentowany na poniższym wykresie (Wykres 43). Krzywa OS z cytowanego badania przebiega nieco powyżej krzywej KM dla IBR z badania ALPINE, co jest wynikiem oczekiwanym, biorąc pod uwagę, że tylko 79% pacjentów leczonych IBR w badaniu ALPINE przyjęło wcześniej [REDACTED].

Podsumowując, przeprowadzona przez autorów modelu walidacja potwierdza wiarygodność długoterminowej ekstrapolacji krzywej OS dla IBR w modelu w porównaniu z zewnętrznymi źródłami danych o najdłuższym okresie obserwacji.

Wykres 43.
Ekstrapolowane w modelu krzywe OS dla ZAN i IBR w porównaniu z wynikami badań RESONATE i RESONATE-2



7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

8. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o dwa modele dostarczone przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnych modeli, wynikające np. z ich struktury, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Parametry dotyczące TTP, PrePS, PFS, PPS, OS oraz TTD dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja. Aby zbadać wpływ ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- Z uwagi na ograniczoną liczbę zdarzeń po progresji zarejestrowanych w badaniu SEQUOIA modelowanie pacjentów ██████████ oparto o wyniki z innych badań: MURANO dla terapii VEN + RTX i BEND + RTX oraz RESONATE dla IBR i AKA.
- W badaniu SEQUOIA (██████████) odnotowano ██████████ ██████████), W związku z powyższym ekstrapolacja TTP cechuje się niepewnością.
- W badaniu ALPINE (██████████ ██████████). Podobnie, w przypadku zgonów ██████████ ██████████ W związku z powyższym ekstrapolacja PFS i OS cechuje się niepewnością.
- Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W związku z tym przyjęto udziały schematów zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów z zakresu hematologii. Ponadto, w momencie przeprowadzenia badania nie były znane obecne kryteria refundacji IBR i AKA. W konsekwencji konieczne było skorygowanie odpowiedzi ekspertów tak, aby możliwie najlepiej odzwierciedlały aktualne kryteria programu B.79. Korekty te wiążą się z przyjęciem określonej interpretacji odpowiedzi udzielonych przez ekspertów. Ponadto ze względu na brak danych o potencjalnym podziale udziałów pomiędzy IBR i AKA przyjęto w tym zakresie dodatkowe założenia. Ze względu na niepewność odnośnie udziałów leków w kolejnych liniach leczenia, przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 odnalezonego w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. W

publikacji tej raportowano użyteczności dla szeregu stanów zdrowia. Przyjęto, że najbardziej odpowiednimi wartościami określającymi użyteczności stanów PF i PD w modelach będą wartości użyteczności dla odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED]. Stany te, mimo, że nie są zdefiniowane dokładnie tak, jak stany zdrowia w modelu, wydają się jednak stanowić ich najbliższe odzwierciedlenie.

- Ze względu na heterogeniczność populacji z badania ALPINE i Jones 2018 wiarygodne porównanie ZAN i VEN mono nie jest możliwe. W związku z tym przeprowadzono porównanie przy uproszczonych założeniach przyjmując, że efektywność VEN mono jest taka, jak VEN + RTX, co sprowadza analizę dla tego porównania do porównania kosztów ZAN i VEN mono.
- W analizie wykorzystano dane dotyczące śmiertelności naturalnej populacji Polski za rok 2019, mimo dostępności danych za 2021 rok. Podejście zostało podyktowane faktem istotnego wpływu pandemii COVID-19 na wzrost śmiertelności w populacji ogólnej.
- Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego terapia ZAN może być kontynuowana do momentu wystąpienia progresji lub wystąpienia innych kryteriów wyłączenia z programu. Z uwagi na zbliżony przebieg krzywych czasu do progresji i czasu trwania leczenia założono, że leczenie będzie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, co oznacza, że nie uwzględniono możliwości przerwania leczenia z przyczyn innych niż progresja. Przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.
- Zgodnie z zapisami PL B.79 leczenie IBR, AKA oraz w schematach zawierających VEN mono może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji lub wystąpienia innych kryteriów wyłączenia z programu. Z uwagi na brak danych pozwalających na wiarygodne określenie czasu trwania terapii, założono, że leczenie będzie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby (z wyjątkiem IBR [REDACTED]), co oznacza, że nie uwzględniono możliwości przerwania leczenia z przyczyn innych niż progresja.
- Prawdopodobieństwo zgonu w analizowanej populacji ograniczono przez śmiertelność w populacji ogólnej. W [REDACTED] ryzyko zgonu w populacji ogólnej jest wyższe niż ryzyko zgonu wynikające z badania SEQUOIA, więc już od pierwszego cyklu uwzględniono śmiertelność ogólną. Podobnie, [REDACTED], ryzyko zgonu w populacji ogólnej od pewnego momentu (zależnego od zastosowanego w kolejnej linii leczenia zestawu terapii) przekracza ryzyko zgonu wynikające z badań RESONATE i MURANO uwzględnionych do modelowania [REDACTED]
- Koszty kolejnej linii [REDACTED] mogą być niedoszacowane, gdyż przy wyznaczaniu odsetka progresujących pacjentów w danym cyklu odejmowane są wszystkie zgony jakie miały miejsce w tym cyklu, nie zaś tylko te, które miały miejsce w stanie PF. Brak jest jednak możliwości bardziej precyzyjnego oszacowania tego odsetka. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że ZAN jest bardziej lub równie skuteczny jak komparatory, zastosowane podejście jest konserwatywne (w większym stopniu zaniżane są koszty kolejnej linii w ramieniu ZAN niż w ramieniu komparatorów).

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności ZAN w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacjach zgodnych z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w której oceniano efektywność ZAN w porównaniu z IBR, AKA, VEN + OBI, BEND + RTX oraz CLB + RTX, a także porównaniu z IBR, AKA, VEN + RTX, BEND + RTX oraz VEN mono

W przypadku porównania ZAN vs BEND + RTX efektywność terapii określono na podstawie wyników badania RCT SEQUOIA. Wyniki badania wskazują na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w przypadku zastosowania ZAN w miejsce BEND + RTX. dla porównania ZAN vs IBR efektywność terapii określono na podstawie wyników badania RCT ALPINE. Wyniki badania wskazują na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w przypadku zastosowania ZAN w miejsce IBR. W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia raportowanych w badaniach, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio ZAN z pozostałymi komparatorami. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównania pośrednie z zastosowaniem metod MAIC oraz NMA. Warto mieć przy tym na uwadze, że badania SEQUOIA i ALPINE przeprowadzone zostały w okresie pandemii COVID-19, natomiast badania dla komparatorów wykorzystane w ramach porównań pośrednich zostały przeprowadzone przed tym okresem. W konsekwencji dane dotyczące przeżycia pacjentów leczonych ZAN (oraz komparatorów z badań SEQUOIA i ALPINE) przyjęte w analizie mogą być zaniżone w stosunku do wyników uzyskanych dla pozostałych komparatorów (ze względu na wyższą śmiertelność w okresie pandemii).

Technikę analityczną dla poszczególnych porównań określono na podstawie wyników analizy klinicznej odnośnie do istotności statystycznej różnic w efektywności, zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Niezależnie od typu analizy modelowanie oparto na dostosowanych do warunków polskich modelach ekonomicznych korygując odpowiednio wartości HR i założenia dot. efektywności tak, aby odzwierciedlały one stosowny typ analizy (CUA/CMA/CCA).

W analizie uwzględniono dwa różne typy modeli – model Markowa [redacted] i model PSM [redacted]. Model PSM jest standardowo stosowany w analizach dla wskazań onkologicznych. Niemniej jednak, [redacted] zastosowanie takiego modelu uniemożliwiłoby wiarygodną ekstrapolację przeżycia pacjentów ze względu na niedojrzałe dane z badania SEQUOIA. W konsekwencji konieczne było modelowanie przeżycia [redacted]. Ponadto należy mieć na uwadze, że dobór terapii stosowanych w kolejnej linii ma istotny wpływ na przeżycie pacjentów – aspekt ten można odzwierciedlić jedynie w przypadku modelu Markowa. W [redacted] model PSM jest odpowiedni do przeprowadzenia wiarygodnej analizy. [redacted] We wcześniejszych analizach dla PBL ocenianych przez AOTMiT stosowano obydwa typy modeli, przy czym najczęściej stosowany był model PSM, natomiast model Markowa zastosowano w niedawno ocenianych analizach dla AKA i IBR stosowanych w pierwszej linii [11, 12].

W analizie konieczne było określenie udziałów leków stosowanych w kolejnych liniach terapii. W [redacted] założenia te mają wpływ zarówno na koszty ([redacted]), jak i efekty kliniczne (krzywa PPS). W [redacted] założenia odnośnie leków stosowanych w kolejnej linii nie wpływają na efektywność (modelowanie na podstawie OS określonego dla linii inicjującej w tej populacji), natomiast wpływają na koszty leczenia. Udziały leków w kolejnej linii określono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii. Należy mieć przy tym na uwadze, że badanie zostało przeprowadzone w listopadzie 2022 r., a więc zanim były znane kryteria refundacji w programie lekowym dla PBL obowiązujące od stycznia 2023 r. W szczególności, pytania w badaniu uwzględniały IBR i AKA łącznie jako przedstawicieli jednej grupy leków. Ze względu na zróżnicowanie kryteriów refundacji IBR i AKA w PL B.79 konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń odnośnie podziału udziałów pomiędzy te 2 leki. W populacji, w której IBR i AKA są dostępne na jednakowych zasadach (pacjenci z del17p/mTP53 oraz pacjenci po VEN) założono równy podział udziałów, natomiast u pozostałych pacjentów założono podział 90% dla IBR i 10% dla AKA (taki podział odzwierciedla, że refundacja AKA ograniczona jest w tej grupie do pacjentów z przeciwwskazaniami do VEN). W rzeczywistości udziały AKA mogą być wyższe, jako że lek ten cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż IBR i może być preferowany w praktyce klinicznej. W celu sprawdzenia wpływu przyjętych założeń przeprowadzono analizy wrażliwości.

Czas trwania terapii dla większości leków modelowano w odniesieniu do krzywej czasu do progresji. W przypadku terapii ZAN krzywe czasu terapii i czasu do progresji w badaniach SEQUOIA i ALPINE były zbliżone, więc potencjalne zawyżenie kosztu ZAN jest nieznaczne (a ponadto jest to podejście konserwatywne). W przypadku komparatorów poza lekami stanowiącymi grupę kontrolną w badaniach

SEQUOIA i ALPINE (BEND + RTX [REDACTED] i IBR [REDACTED]) brak jest danych pozwalających na wiarygodne określenie czasu trwania terapii.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego. W tym celu wykorzystano 3 źródła danych, w których raportowano dane o użytecznościach szeregu stanów zdrowia w PBL. W żadnym z badań nie zaprezentowano danych w sposób całkowicie zbieżny z definicją stanów zdrowia w modelach zastosowanych w niniejszej analizie. Niemniej jednak możliwe było dopasowanie stanów zdrowia zbliżonych do tych uwzględnionych w analizie. W celu zbadanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami przeprowadzono analizy wrażliwości. Należy mieć na uwadze, że wartości użyteczności mają większy wpływ na wyniki [REDACTED]), przy czym wpływ ten dotyczy jedynie porównań przeprowadzonych jako CUA, a więc dla komparatorów spoza programu lekowego (BEND + RTX i CLB + RTX).

Kluczowym kosztem determinującym wyniki analizy są koszty leków ([REDACTED]). Koszty leków określono zgodnie z danymi o realnych cenach leków, na podstawie najbardziej aktualnych odnalezionych przetargów oraz danych NFZ. Należy mieć przy tym na uwadze, że uwzględniono również aktualne ceny dla IBR i AKA, na podstawie przetargów rozstrzygniętych w lutym 2023 r., a więc po poszerzeniu kryteriów refundacji tymi lekami.

[REDACTED]

[REDACTED]

10. Bibliografia

1. ██████████ Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®). Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2023.
2. ██████████ Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®). Analiza kliniczna. HTA Consulting 2023.
3. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, i in. (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 23(8):1031–1043.
4. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, i in. (2022) Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*.
5. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lefebvre S, i in. (2021) Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *JCO* 39(31):3441–3452.
6. Wytoczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (4.10.2022).
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (18.8.2017).
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (4.10.2022).
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3> (26.10.2022).
10. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, Furman RR, Lamanna N, Barr PM, Zhou L, Chyla B, Salem AH, Verdugo M, Humerickhouse RA, Potluri J, i in. (2018) Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19(1):65–75.
11. Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2021 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AW/143_AW_4231_45_2021%20Calquence%20CLL%20AE_REOPTR.pdf.
12. Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2021 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AW/173_AW_4231_59_2021_Imbruvica_AE.pdf.
13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, Lamanna N, Robak T, Serna J de la, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Mellink C, Chyla B, Panchal A, i in. (2022) Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood* 140(8):839–850.
14. O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, Coutre S, Brown JR, Barr PM, Barrientos JC, Devereux S, Robak T, Reddy NM, Kipps TJ, Tedeschi A, Cymbalista F, Ghia P, Chang S, i in. (2019) Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *Am J Hematol* 94(5):554–562.
15. Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2022 Dostęp:

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AW/73_AW_OT.4231.34.2022_Imbruvica_AE.pdf (16.12.2022).
16. Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AWA/2021%2011%2017%20OT%20AWA%20OT.4231.45.2021_Calquence%20BIP_REOPTR.pdf (16.12.2022).
 17. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1). Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AWA/294_OT.4331.49.2020_Venclyxto_PBL_BIP.pdf (16.12.2022).
 18. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. FDA 2018 Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
 19. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <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> (3.1.2023).
 20. TSD 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data (last updated March 2013).
 21. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li J-Y, Offner F, Moreno C, Zhou C, i in. (2022) Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 6(11):3440–3450.
 22. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers K, Parikh SA, Coutre S, Lozanski G, Nattam S, Larson RA, i in. (2021) Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. *Blood* 138(Supplement 1):639–639.
 23. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2019 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf.
 24. Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2020 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_AE.pdf.
 25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (23.12.2022).
 26. Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K, Błoński J, Wołowicz D, Roliński J, Smolewski P, Robak T. (2021) Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Hematology in Clinical Practice* 12(2):37–66.
 27. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, i in. (2020) Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 395(10232):1278–1291.
 28. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, i in. (2019) Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380(23):2225–2236.
 29. Michallet A-S, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, Meddeb B, Moreno C, Raposo J, Schuh A, Ünal A, Widenius T, Bernhardt A, Kellershohn K, Messeri D, i in. (2018) Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 103(4):698–706.
 30. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, Serna J de la, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, i in. (2020) ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *JCO* 38(25):2849–2861.
 31. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, i in. (2018) Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 378(12):1107–1120.

32. ██████████ Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®). Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2023.
33. (2022) Konsensus ekspertów po spotkaniu doradczym [dane poufne].
34. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, i in. (2019) Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 94(12):1353–1363.
35. Hout B van, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. (2012) Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 15(5):708–715.
36. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
37. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 8:50.
38. Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Prialux J. (2008) PCN79 HEALTH STATE PREFERENCE STUDY MAPPING THE CHANGE OVER THE COURSE OF THE DISEASE PROCESS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA (CLL). *Value in Health - VALUE HEALTH* 11:.
39. Herring W, Pearson I, Purser M, Nakhaipour HR, Haiderali A, Wolowacz S, Jayasundara K. (2016) Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukaemia in Canada. *Pharmacoeconomics* 34(1):77–90.
40. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PAH, Becker U, Lloyd AJ. (2015) Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma* 56(5):1320–1326.
41. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 14(5):749–759.
42. National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA487] update to TA796. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487> (3.1.2023).
43. National Institute for Health and Care Excellence. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA359]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359> (3.1.2023).
44. Wehler E, Storm M, Kowal S, Cambell C, Boscoe A. A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia.
45. Charakterystyka produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf (24.11.2022).
46. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, i in. (2020) Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 34(3):787–798.
47. Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktry-wejdzie-w-zycie-1-marca-2023-r>.
48. Przetarg (Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii). Dostawa produktów leczniczych z grupy leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące oraz immunoglobuliny niespecyficzne (zgodnie z klasyfikacją ATC) z podziałem 160 zadań. POSTĘPOWANIE NR Z33/36517. Dostęp: https://dco.logintrade.net/zapytania_email,77814,b7490cbbbd5cfd081d8ec1930914a677.html (23.11.2022).
49. Przetarg (Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu). DZP.242.244.2022 - Dostawa leków z programów lekowych. POSTĘPOWANIE NR Z179/3159. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,80028,413fddca4487fb4aec1c789e5f263fcb.html (23.11.2022).
50. Przetarg (Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Bizuela). Postępowanie: NZZ/72/P/21 - Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/559067> (23.11.2022).
51. Przetarg (Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach). Postępowanie: ZP-22-002 DOSTAWA LEKÓW 1. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/562530> (23.11.2022).
52. Przetarg (Szpital Wojewódzki w Opolu Sp. z o.o.). PNE.D.AS.22.21_Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. POSTĘPOWANIE NR Z183/19281. Dostęp: https://szpital-opole.logintrade.net/zapytania_email,71239,0340da9e764dc0646035e1d8f517164f.html (23.11.2022).

53. Przetarg (Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach). 55/PN/MN/2021 - Dostawa leków stosowanych w ramach chemioterapii i programów. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=5017d197-0177-49b1-bf8d-06ef1bfc9a0c> (23.11.2022).
54. Przetarg (10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej). 165/2021 - Dostawy sukcesywne produktów leczniczych w programach lekowych oraz chemioterapii na 2022 rok, na 14 miesięcy. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=35ee0857-a327-46e0-9545-a12ff85dd097> (23.11.2022).
55. Przetarg (Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy). Postępowanie: WSZSL/FZ-25/22 WSZSL/FZ-25/22 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/588030> (23.11.2022).
56. Przetarg (Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych I Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie). Postępowanie: ZPZ-09/03/22 Dostawa produktów leczniczych II. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/601933> (23.11.2022).
57. Przetarg (Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej). Postępowanie: DZP.271.7.2022 Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/576162> (23.11.2022).
58. Przetarg (Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli). Postępowanie: COZL/DZP/ED/3411/PN-149/21 Dostawa leków onkologicznych - 37 części. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/562538> (23.11.2022).
59. Przetarg (Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu). DZP.242.12.2022 - Dostawa produktów leczniczych – leki onkologiczne. POSTĘPOWANIE NR Z169/3159. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,72734,c4d9b4ff3c5688f9e1b4f67fc3ebb00f.html (23.11.2022).
60. Przetarg (Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku). 9/2022 - Dostawa leków na okres 12 miesięcy. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/f0c4961d-df1e-463b-8423-e7f79f15e95a> (23.11.2022).
61. Przetarg (Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych, DZPUCK.262.149.2021. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/48367/details> (23.11.2022).
62. Przetarg (Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli). Postępowanie: COZL/DZP/AK/341 /PN-146/22 Dostawa leków różnych na potrzeby COZL. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711189> (14.2.2023).
63. Przetarg (Dolnośląskie Centrum Onkologii Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu). Numer postępowania ZP/PN/128/22/LSOFA/JHP. Dostęp: <https://dcoiph.ezamawiajacy.pl/pn/DCOPIH/demand/notice/public/81804/details> (14.2.2023).
64. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8335.html> (31.1.2023).
65. Przetarg (Wojewódzki Szpital Zespolony). EZ/144/2022/KS Sukcesywna dostawa leków stosowanych w ramach chemioterapii dla potrzeb Apteki Szpitalnej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach. Dostęp: <https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/d563ca74-0ab0-43c1-afa4-c781349a876c> (16.12.2022).
66. Przetarg (Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A.Miełckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach). Postępowanie: ZP-22-100UN DOSTAW LEKÓW 30. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/646946> (16.12.2022).
67. Przetarg (Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 3 w Rybniku).Postępowanie: Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie nr: LAS-148-PN/77-2022. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/647511> (16.12.2022).
68. Przetarg (Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Zakup i dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii i programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM. Numer postępowania: DZPUCK.262.140.2022. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/73418/details> (16.12.2022).
69. Przetarg (Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu). Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/5c6b3bb5-3cd0-4535-a0d3-b638f4fe11b1> (16.12.2022).
70. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-312023dgl,7630.html> (14.2.2023).
71. Zarządzenie Nr 44/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp:

- <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-442022dgl,7511.html> (28.10.2022).
72. Zarządzenie Nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-172022dgl,7488.html> (24.11.2022).
 73. Zarządzenie nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-122023dsoz,7616.html> (9.2.2023).
 74. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia (CDF review of TA487) [ID3886]. Committee Papers. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta796/documents/committee-papers> (13.12.2022).
 75. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasturtec. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138057/anx_138057_pl.pdf (12.12.2022).
 76. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (15.11.2022).
 77. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Sola A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research*41–47.
 78. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w październiku 2022 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-pazdzierniku-2022-roku,2,132.html> (25.11.2022).
 79. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962021dsoz,7450.html> (14.3.2022).
 80. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (10.5.2022).
 81. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (5.10.2022).
 82. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (10.5.2022).
 83. HAS | Haute Autorite de Sante. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/> (10.5.2022).
 84. CADTH | The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (5.10.2022).
 85. NICE | National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (10.5.2022).
 86. SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (10.5.2022).
 87. PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (10.5.2022).

Tabela 30.	Obecność del17p i/lub mTP53 – badanie MURANO.....	67
Tabela 31.	Odsetek pacjentów z/bez del17p i/lub mTP53 – oszacowanie.....	68
	68
Tabela 33.	Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnej linii leczenia po BEND + RTX –	69
Tabela 34.	Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnej linii leczenia po CLB + RTX	69
Tabela 35.	Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnej linii leczenia po ZAN –	69
Tabela 36.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych w	69
Tabela 37.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych	70
Tabela 38.	PPS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych, pacjenci z uprzednio nieleczoną PBL.....	71
Tabela 39.	Podsumowanie założeń dla krzywych PPS,	73
Tabela 40.	PFS w 2. linii leczenia – IBR/AKA,	75
Tabela 41.	Podsumowanie założeń dla krzywych PFS	76
Tabela 42.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia	77
Tabela 43.	Odsetek pacjentów stosujących	77
Tabela 44.	Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnych linii leczenia w ramieniu VEN + RTX –	78
Tabela 45.	Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnych linii leczenia w ramieniu BEND + RTX –	78
Tabela 46.	Rozpowszechnienie AKA i IBR jako kolejnych linii leczenia w ramieniu ZAN –	79
Tabela 47.	Rozpowszechnienie kolejnych linii leczenia w ramieniu VEN mono –	79
Tabela 48.	Rozpowszechnienie kolejnych linii leczenia w ramieniu ZAN (porównanie z VEN mono) –	80
Tabela 49.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia –	80
Tabela 50.	Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia –	80
Tabela 51.	Czas trwania kolejnych linii leczenia	81
Tabela 52.	Wartości użyteczności – badania SEQUOIA i ALPINE	82
Tabela 53.	Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukania systematycznego	82
Tabela 54.	Użyteczności stanów zdrowia – pacjenci z uprzednio nieleczoną PBL	85
Tabela 55.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie dla odpornej/nawrotowej PBL	86
Tabela 56.	Spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – wartości przyjęte w modelu	86
Tabela 57.	Dawkowanie leków	87
Tabela 58.	Intensywność dawki –	88
Tabela 59.	Intensywność dawki –	89
	89
Tabela 61.	Ceny OBI, VEN, IBR i AKA.....	91
Tabela 62.	Cena CLB w odnalezionych przetargach.....	93
Tabela 63.	Jednostkowe koszty CLB, RTX i BEND.....	93
Tabela 64.	Koszty podania uwzględnione w analizie	94
Tabela 65.	Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie VEN + OBI	94
Tabela 66.	Sposób naliczania kosztów związanych z podaniem leków w schemacie VEN + RTX	94

[REDACTED]	132
Tabela 112. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości –	134
[REDACTED]	136
[REDACTED]	137
[REDACTED]	138
[REDACTED]	139
[REDACTED]	139
Tabela 118. Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w badaniach RESONATE-2 i ALLIANCE oraz w niniejszej analizie.....	143
Tabela 119. Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w badaniach RESONATE-2 i ALLIANCE oraz w niniejszej analizie.....	144
[REDACTED]	149
[REDACTED]	149
[REDACTED]	149
[REDACTED]	150
Tabela 124. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	167
Tabela 125. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	170
Tabela 126. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	171
Tabela 127. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	171
Tabela 128. Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z PBL w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	172
Tabela 129. Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej	173
[REDACTED]	174
[REDACTED]	175
[REDACTED]	177
[REDACTED]	179
[REDACTED]	179
[REDACTED]	179
[REDACTED]	180
[REDACTED]	180
[REDACTED]	181
[REDACTED]	181
[REDACTED]	183
[REDACTED]	185
[REDACTED]	187
[REDACTED]	187
[REDACTED]	188
[REDACTED]	189
[REDACTED]	190

██████████	██████████	190
██████████	██████████	191
██████████	██████████	192
██████████	██████████	193
██████████	██████████	194
██████████	██████████	194

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS	33
Wykres 2.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS	34
Wykres 3.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTP dla ZAN, ██████████	40
Wykres 4.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTP dla BEND + RTX, ██████████	40
Wykres 5.	Krzywe parametryczne PrePS dla ZAN – ██████████	44
Wykres 6.	Krzywe parametryczne PrePS dla BEND + RTX – ██████████	44
Wykres 7.	Uśredniona krzywa KM i wykładnicza PrePS – analiza podstawowa ██████████	45
Wykres 8.	Prawdopodobieństwa zgonu przed wystąpieniem progresji oraz śmiertelność ogólna w populacji Polski (wiek początkowy* = 69,8 lat) ██████████	46
Wykres 9.	Krzywe TTD i TTP dla ZAN z badania SEQUOIA – ██████████	47
Wykres 10.	Krzywa TTD dla schematu BEND + RTX ██████████	48
Wykres 11.	Weryfikacja założenia proporcjonalnych hazardów – wykres log-log dla krzywych PFS, ZAN s IBR, ██████████	50
Wykres 12.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla ZAN, ██████████	51
Wykres 13.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla IBR, ██████████	51
Wykres 14.	Krzywa PFS dla VEN mono – na podstawie Jones 2018	54
Wykres 15.	Weryfikacja założenia proporcjonalnych hazardów – wykres log-log dla krzywych OS, ██████████	55
Wykres 16.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla ZAN, ██████████	56
Wykres 17.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla IBR, ██████████	56
Wykres 18.	Krzywa PFS oraz TTD dla ZAN - badanie ALPINE, ██████████	60
Wykres 19.	Krzywa PFS oraz TTD dla IBR - badanie ALPINE ██████████	61
Wykres 20.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTD dla IBR, ██████████	62
Wykres 21.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PPS dla VEN + RTX, ██████████	72
Wykres 22.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PPS dla BEND + RTX, ██████████	72
Wykres 23.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PPS dla IBR/AKA, ██████████	73
Wykres 24.	Ryzyko zgonu po progresji oraz śmiertelność ogólna w populacji Polski (wiek początkowy* = 69,8 lat), ██████████	74
Wykres 25.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS ██████████	75

Wykres 26. Krzywa KM dla PFS ██████████ – VEN + RTX, ██████████	76
Wykres 27. Krzywa KM dla PFS ██████████ – BEND + RTX, ██████████	76
██████████	107
██████████	107
██████████	109
██████████	109
██████████	117
██████████	118
██████████	119
██████████	120
██████████	121
██████████	122
Wykres 38. Zestawienie krzywych KM w zakresie PFS dla IBR z badań RESONATE i ALLIANCE oraz krzywej przeżycia bez progresji z niniejszej analizy	143
Wykres 39. Zestawienie krzywych KM w zakresie PFS dla schematu BEND + RTX z badań MABLE, ALLIANCE i SEQUOIA oraz krzywej przeżycia bez progresji z niniejszej analizy	144
Wykres 40. Zestawienie krzywych KM w zakresie OS dla IBR z badań ALLIANCE, RESONATE-2 oraz krzywej przeżycia całkowitego z niniejszej analizy	145
Wykres 41. Zestawienie krzywych KM w zakresie OS dla schematu BEND + RTX z badania ALLIANCE oraz krzywej przeżycia całkowitego z niniejszej analizy	146
Wykres 42. Ekstrapolowane w modelu krzywe PFS dla ZAN i IBR w porównaniu z wynikami badania RESONATE i RESONATE-2 ██████████	147
Wykres 43. Ekstrapolowane w modelu krzywe OS dla ZAN i IBR w porównaniu z wynikami badań RESONATE i RESONATE-2	148
Wykres 44. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	172
██████████	176
██████████	177
██████████	178
██████████	178
██████████	182
██████████	183
██████████	184
██████████	185
██████████	186
██████████	187

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat struktury modelu Markowa ██████████	19
Rysunek 2. Schemat struktury modelu PSM – ██████████	21
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	174

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 124.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5, 4.1.1.3, 4.2.1.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4
§ 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.	Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 2.9, 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Nie dotyczy
§ 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.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.6, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5, 4
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 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.	Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania ZAN z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji pacjentów z PBL dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed (w tym MEDLINE) [80],
- AOTMiT [81],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [82],
- HAS (*Haute Autorite de Sante*) [83],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [84],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [85],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [86],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [87].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 125.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – zanubrutynib; • Populacja: dorośli pacjenci z PBL; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Interwencja inna niż zanubrutynib; • Jedynie dane dotyczące kosztów.

Przeszukania przeprowadzono w dniu 23 grudnia 2022 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 126.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

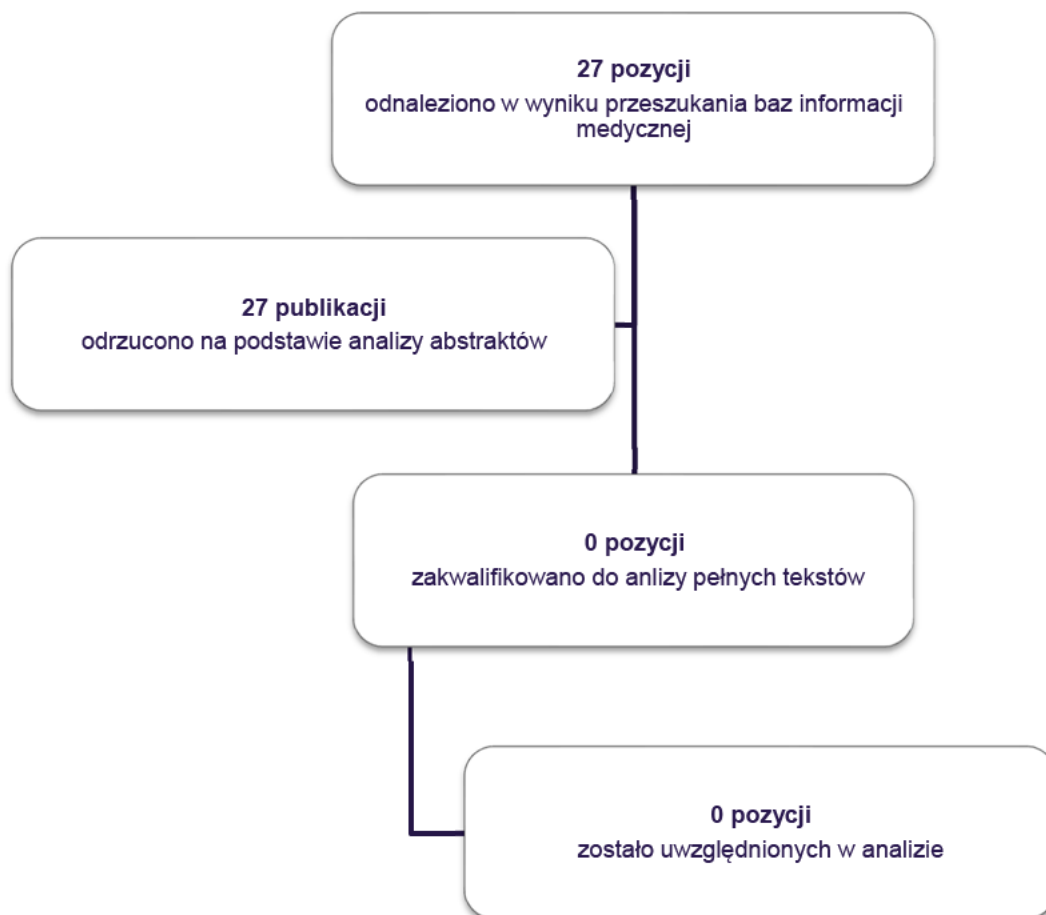
Indeks	Zapytanie*	Liczba wyników
#1	Brukinsa OR Zanubrutinib OR BGB-3111	217
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 798 475
#3	#1 AND #2	5
Data przeszukania: 23 grudnia 2022		

Tabela 127.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	Brukinsa	1	0
	zanubrutinib	4	0
PBAC	Brukinsa	0	0
SMC	Brukinsa / zanubrutinib	3	0
HAS	Brukinsa	0	0
	zanubrutinib	1	0
ISPOR	Brukinsa	0	0
	zanubrutinib	10	0
CADTH	Brukinsa / zanubrutinib	4	0
AOTMIT	Brukinsa	0	0
	zanubrutinib	0	0
Data przeszukania: 23 grudnia 2022			

W ramach systematycznego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 27 publikacji (niepowtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień na podstawie tytułów i abstraktów w bazie PubMed (5 publikacji), nie włączono żadnej publikacji do dalszej analizy. Spośród 22 publikacji odnalezionych w pozostałych bazach informacji medycznej (niepowtarzające się tytuły), żadna analiza nie została zakwalifikowana i uwzględniona w niniejszym przeglądzie. Informacje na temat liczby odnalezionych publikacji oraz schemat ich selekcji przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 44.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych na PBL przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [80]. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 128.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z PBL w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	utilit* [tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	652 976
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	128 394

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	18 152
#4	Lymphocytic Leukemia, Chronic	27 291
#5	CLL	17 294
#6	#3 OR #4 OR #5	30 222
#7	#1 AND #2 AND #3	25
Data przeszukania: 30 września 2022		

Tabela 129.

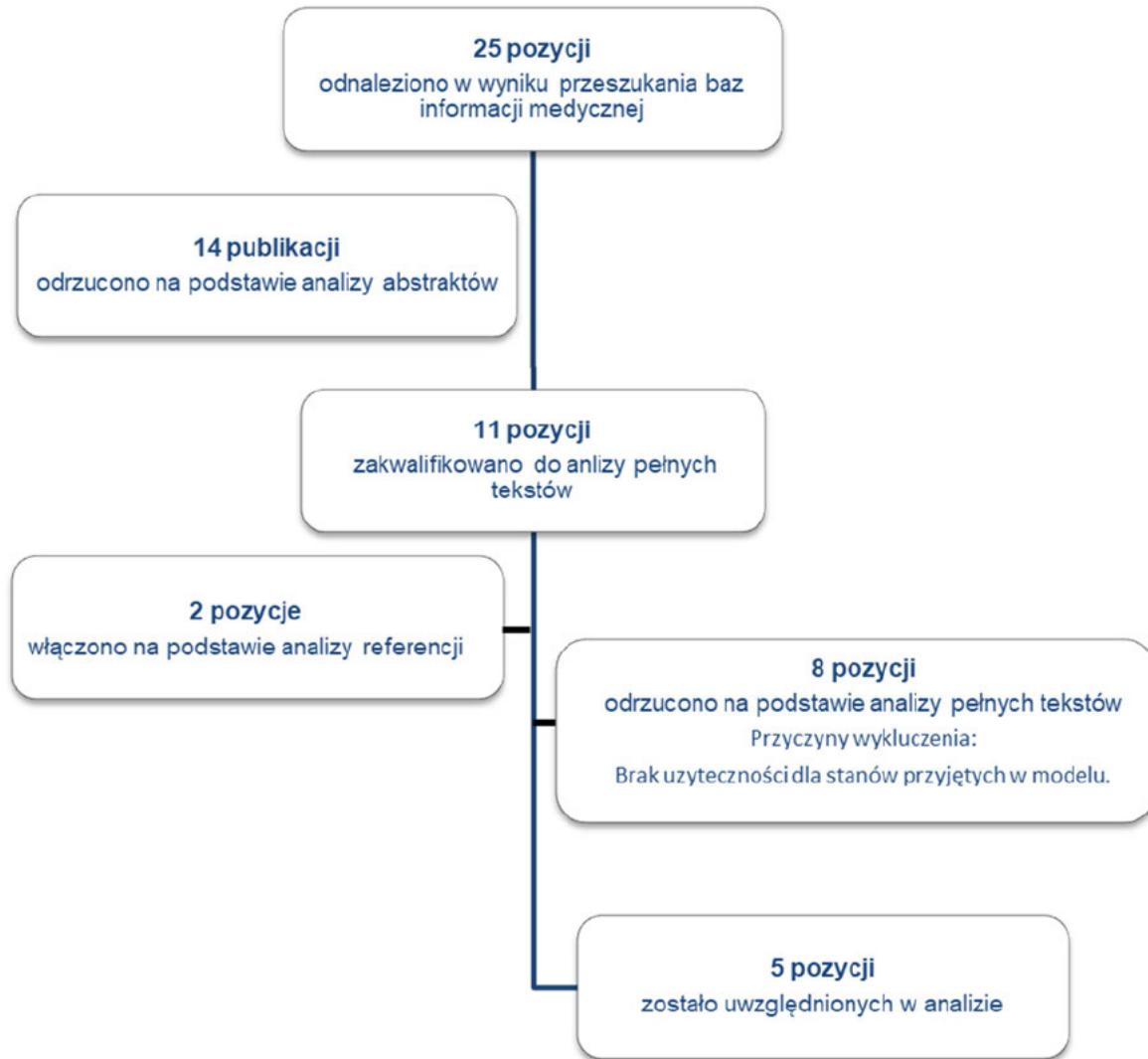
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja: dorośli pacjenci PBL, • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, standard gamble lub time trade-off; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badana populacja <10 pacjentów; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 25 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 11 prac. Na etapie analizy pełnych tekstów 5 publikacji włączono do analizy.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

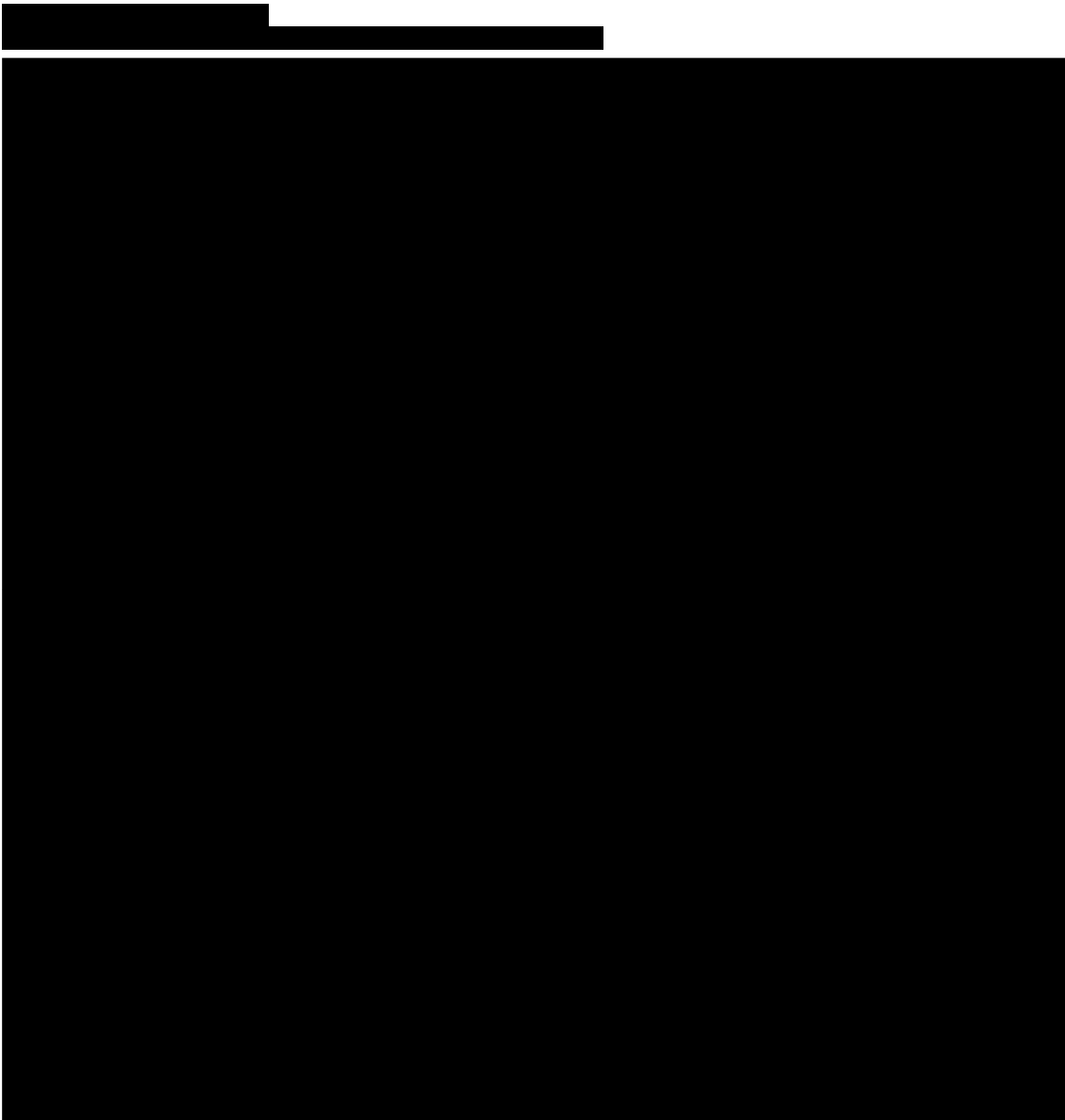
[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

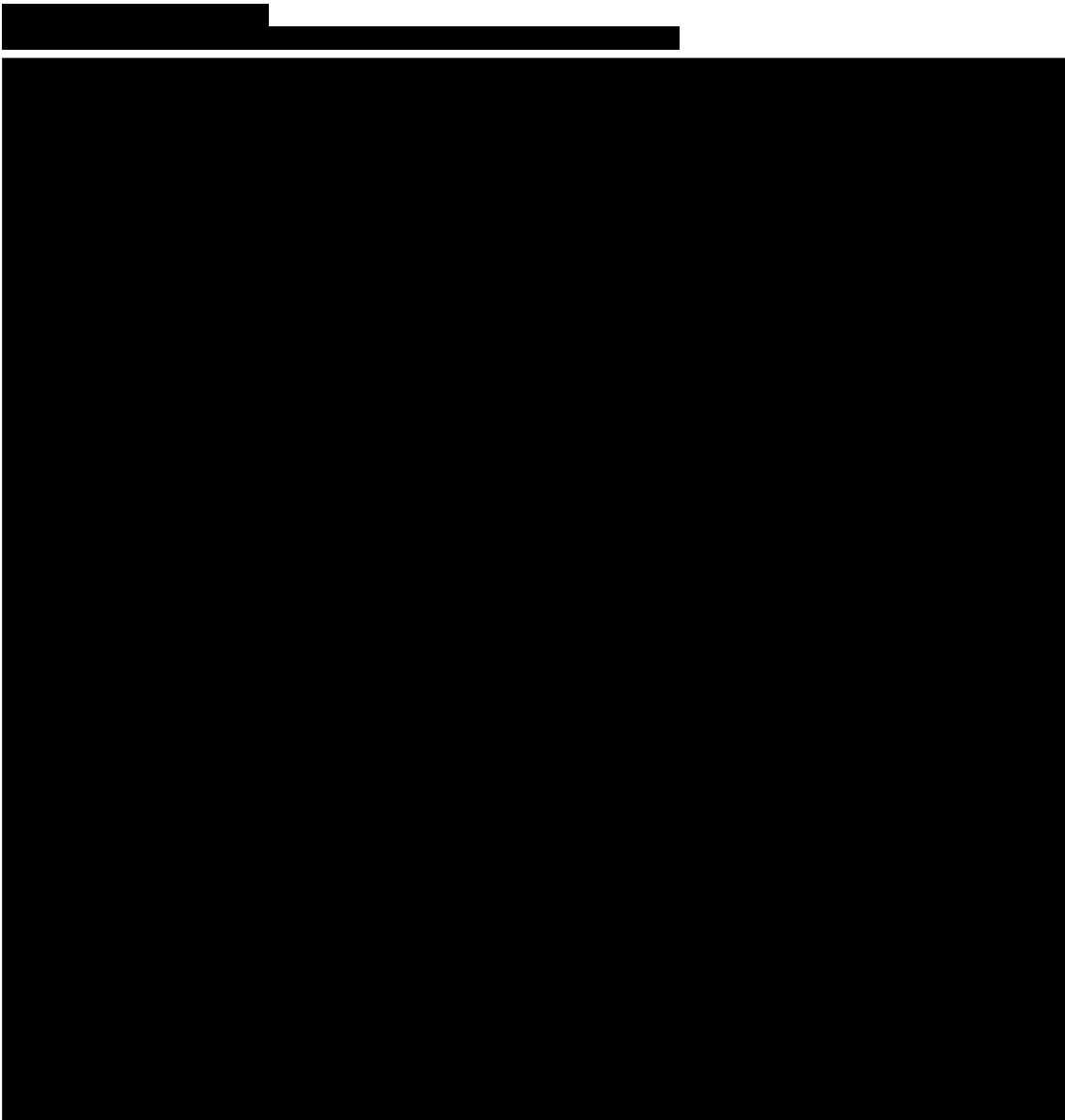


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

