

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu
dorosłych chorych z przewlekłą
białaczką limfocytową, którzy
otrzymali co najmniej jedną
wcześniejszą terapię

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	8
1 Cel analizy.....	9
2 Uzasadnienie kliniczne.....	11
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	15
5 Perspektywa	17
6 Horyzont czasowy.....	18
7 Strategia i technika analityczna.....	19
8 Metodyka	20
8.1 Analizowane koszty	20
8.1.1 Dawkowanie	21
8.1.2 Koszty zakupu leków	22
8.1.3 Koszty podania leków	23
8.2 Dyskontowanie.....	23
8.3 Analiza wrażliwości	24
8.4 Analiza progowa	24
8.5 Wyniki zdrowotne	25
8.6 Podsumowanie założeń i parametrów	26
8.7 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	27
■ [Redacted]	30
■ [Redacted]	30
■ [Redacted]	32
■ [Redacted]	33
■ [Redacted]	34
10 Ograniczenia i dyskusja	36
11 Wyniki i wnioski końcowe	39
12 Aneks	41
12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	41
12.2 Przegląd systematyczny użyteczności	45
12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami	48
Spis rysunków.....	51
Spis tabel	52

Bibliografia 54

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i>)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
VR	wenetoklaks + rytuksymab

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delekcji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

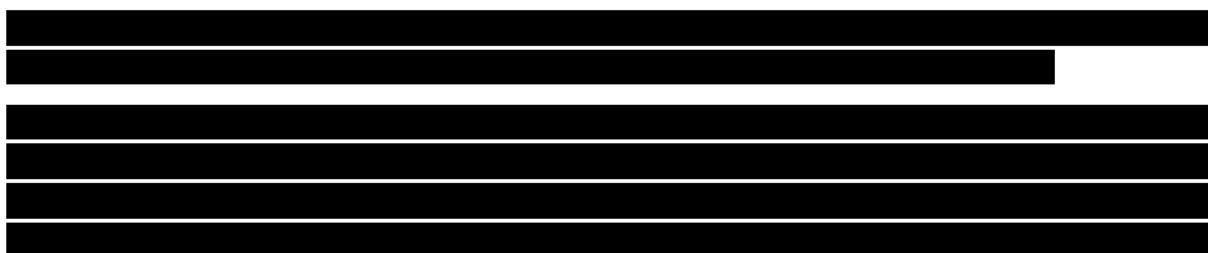
Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR). Stąd, jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz: *Analiza kliniczna*) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii ibrutinibem w porównaniu do terapii wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych (ibrutinib, wenetoklaks) lub katalogu chemioterapii (rytuksymab), a co za tym idzie nie ma współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenia. W związku z tym, perspektywa płatnika publicznego (NFZ) jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni (30,44 dni w miesiącu).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków. Na podstawie raportów HTA dla wenetoklaksu (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020) w oszacowaniach założono, że przeciętna powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,85 m². Przyjęto również upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.



[REDACTED]

[REDACTED]

Dawkowanie ibrutinibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Imbruvica (Imbruvica ChPL), a dawkowanie leków w schemacie VR w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Venclyxto (Venclyxto ChPL) oraz zgodnie z zapisami programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” (Obwieszczenie MZ). Koszty wenetoklaksu i rytuksymabu oszacowano w oparciu o rzeczywiste ceny leków z przetargu publicznego (Przetarg 2021) oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikaty DGL). [REDACTED]

[REDACTED]

Koszty podania leków w ramach programów lekowych przypisano w oparciu o Zarządzenie nr Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ).

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości, w której zmieniano dane wejściowe, m. in. koszty podania wenetoklaksu, powierzchnię ciała pacjentów oraz stopy dyskontowe.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ibrutinib (Imbruvica®) jest zalecany w najnowszych polski, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej (PTHIT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2021 i BSH 2018), jak również rekomendowany w szerokim wskazaniu, tj. przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną terapią, m. in. przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2017), *Scottish*

Medicines Consortium (SMC 2016), National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2015), czy Haute Autorité de Santé (HAS 2015, HAS 2020).

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w populacji zbliżonej do populacji, w której aktualnie refundowany jest wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem, da lekarzowi możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego (m. in. ze względu na choroby współistniejące) lub odpowiadającej preferencjom pacjenta. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej żadna z analizowanych terapii nie jest preferowana, a wybór leczenia powinien uwzględniać m. in. stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, czy preferencje pacjenta (PTHiT i PALG-CLL 2021). Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Słowa kluczowe

ibrutinib, wenetoklaks, rytuksymab, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem. Stąd, jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
Interwencja (I)	ibrutinib w monoterapii
Komparator (C)	wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)*
Horyzont czasowy	2 lata
Parametry	<ul style="list-style-type: none">• powierzchnia ciała,• długość terapii (IBR: odpowiadająca horyzontowi czasowemu analizy, VR: zgodnie ze schematem leczenia),• dawkowanie, schematy dawkowania, droga podania leków,• koszty jednostkowe leków: ibrutinibu, wenetoklaksu i rytuksymabu;• koszty jednostkowe podań leków,• efekty zdrowotne u pacjentów u pacjentów leczonych IBR i VR, w postaci wartości użyteczności stanu zdrowia chorych z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• różnica kosztów stosowania IBR i VR (w tym kosztów zakupu leków i kosztów podania leków),• cena zbytu netto dla ibrutinibu, przy której różnica kosztu stosowania IBR i VR jest równa zero,

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">oszacowanie kosztów terapii IBR, współczynnika wyników zdrowotnych i kosztów dla terapii VR oraz urzędowej ceny zbytu IBR, przy której koszty IBR nie są wyższe niż koszty VR.

†perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta (patrz rozdz. 5).

2 Uzasadnienie kliniczne

W ramach *Analizy klinicznej* włączono dwa randomizowane badania kliniczne:

- 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE),
- 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem zidentyfikowanych na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich komparatorów pośrednich, przedstawiono zestawienie wyników dla ibrutinibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem.

W badaniu RESONATE (przedłużona obserwacja: publikacja Munir 2019 - mediana: 65 mies.):

- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u chorych leczonych ibrutinibem wyniosła 44,1 mies.;
- ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 91% chorych leczonych ibrutinibem.

W badaniu MURANO:

- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u chorych stosujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem wyniosła 53,6 mies. (przedłużona obserwacja: abstrakty Kater 2020 i Wu 2021 - mediana: 59 mies.);
- ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 93% chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (przedłużona obserwacja: abstrakt Wu 2021 - mediana okresu obserwacji: 59 mies.).

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności dla porównania IBR vs VR przedstawiono w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia (patrz Tab. 2).

Tab. 2. Porównanie wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach RESONATE i MURANO.

Punkt końcowy	Badanie RESONATE	Badanie MURANO
Przeżycie wolne od progresji choroby mies., mediana [95%CI]	44,1 [38,47; 56,18]*	53,6 [48,4; 57,0]***
Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	178 (91)*	181 (93)***
Ogólny stan zdrowia wg kwestionariusza EORT-QLQ-C30^^, średnia (SD)	9,0 (24,1)**	6,51 (23,22)^

*mediana okresu obserwacji: 65 mies. (publikacja Munir 2019); **publikacja Barrientos 2018; ***mediana okresu obserwacji: 59 mies. (abstrakty Kater 2020 i Wu 2021); ***dane ze strony *clinicaltrial.gov*; ^^średnia zmiana w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych (wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę).

Niewielkie różnice w przedstawionych wynikach mogą wynikać głównie z heterogeniczności analizowanych populacji:

- do badania RESONATE włączono chorych z bardziej zaawansowaną przewlekłą białaczką limfocytową/chłoniakiem z małych limfocytów: odsetek chorych wysokiego ryzyka wg skali Rai (skala oceny stanu zaawansowania CLL) wyniósł 56% w badaniu RESONATE i 18% w badaniu MURANO;
- w badaniu RESONATE włączono chorych leczonych uprzednio co najmniej jedną terapią, a w badaniu MURANO chorych, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii: odsetek chorych po co najmniej trzech wcześniejszych terapiach wyniósł 49% w badaniu RESONATE (53% w grupie IBR) i 16% w badaniu MURANO (13% w grupie VR).

Pośrednie porównanie IBR vs VR wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,46 [95%CI: 0,80; 2,67], p=ns) oraz przeżycia całkowitego (HR=2,05 [95%CI: 0,98; 4,29], p=ns).

Wyniki porównania pośredniego IBR vs VR w zakresie bezpieczeństwa wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkiego zapalenia płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej anemii) oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ból głowy, biegunki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, anemii, zmęczenia, gorączki, nudności, trombocytopenii) u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. Pośrednia ocena bezpieczeństwa wykazała również istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neutropenii w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem oraz istotnie statystycznie większą częstość występowania zapalenia płuc w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego (brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego).

W związku z powyższym założeniem o braku różnic w efektach leczenia schematami IBR i VR wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*).

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
 - jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
 - aktywne, ciężkie zakażenia,
 - stan silnie obniżonej odporności,
 - nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
 - aktywne zapalenie wątroby typu B,

u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia)

- c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20

w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w programie lekowym B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL.

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

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

Zestawienie wnioskowanej ceny leku Imbruvica® przedstawiono w Tab. 3.

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Na podstawie odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* dowodów klinicznych nie jest możliwe przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu z refundowanym obecnie w ramach programu lekowego wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem. Na podstawie odnalezionych w *Analizie klinicznej* badań oraz przeprowadzonego porównania w postaci zestawienia wyników i porównania pośredniego, nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą (patrz rozdz. 2).

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu do schematu VR wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania 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 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (AOTMiT 2016). Analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie nie ma współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie. W związku z tym, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych RESONATE i MURANO wyniosła 64,5-67 lat (w zależności od ramienia). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

6 Horyzont czasowy

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

W niniejszej analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

7 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania ibrutinibu (IBR) z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (VR) w analizowanej populacji chorych zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki *Analizy klinicznej* wskazują na porównywalną skuteczność stosowania IBR w porównaniu z VR.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skróty kalkulacyjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA).

8 Metodyka

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnej) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków i koszty związane z podaniem leków.

8.1 Analizowane koszty

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszty leków oraz koszty podania leków.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Uznano, że różnice w tych kosztach są pomijalnie małe, ze względu na wykazaną w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach *Analizy klinicznej* porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych RESONATE i MURANO wyniosła 64, 5-67 lat (w zależności od ramienia). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

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

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - [REDACTED]
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ, średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za styczeń 2022 r.; Komunikat DGL) lub w oparciu o postępowania przetargowe.
- koszty procedur medycznych:
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 07 kwietnia 2022 r.;
 - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r.

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni (30,44 dni w miesiącu). Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

8.1.1 Dawkowanie

Ibrutinib

W niniejszej analizie dawkowanie ibrutinibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Imbruvica ChPL), tj. na poziomie 420 mg dziennie. Zgodnie z ChPL leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem

Dawkowanie dla wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Venclyxto ChPL) oraz programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” (Obwieszczenie MZ).

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg (patrz poniższa tabela).

Tab. 5. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.

Tydzień	Dawka dobowa wenetoklaksu
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

Rozpoczęcie leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1. dniu pierwszego cyklu.

Powierzchnia ciała

W obliczeniach dawek przyjęto, że przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m² (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020). W analizie wrażliwości wartość przeciętnej powierzchni ciała człowieka odchyłono o ±10%.

W poniższej tabeli przedstawiono dawki i drogi podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.

Tab. 6. Dawki i droga podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.

Lek	Dawka	Droga podania	Źródło
ibrutinib	420 mg	doustnie	Imbruvica ChPL

Lek	Dawka	Droga podania	Źródło
wenetoklaks	20-400 mg (schemat miareczkowania dawki) 400 mg	doustnie	Venclyxto ChPL
rytuksymab	375 mg/m ² (tj. 693,75 mg*) 500 mg/m ² (tj. 925 mg*)	infuzja dożylna	Programu lekowy B. 103 (Obwieszczenie MZ)

*dla powierzchni ciała równej 1,85 m² (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020).

8.1.2 Koszty zakupu leków

[REDAKCE]

Wenetoklaks

[REDAKCE] koszt wenetoklaksu przyjęto na podstawie danych z przetargu publicznego ze względu na brak danych sprzedażowych dla wenetoklaksu pozwalających na oszacowanie rzeczywistego kosztu leku, natomiast [REDAKCE] na podstawie danych z Obwieszczenie MZ. Koszt zakupu wenetoklaksu oszacowano na 1,30 PLN/mg (koszt niższy o ok. 33% w porównaniu do danych z Obwieszczenia MZ) [REDAKCE] oraz 1,94 PLN/mg [REDAKCE]

Rytuksymab

[REDAKCE] koszt rytuksymabu przyjęto na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikat DGL), natomiast [REDAKCE] na podstawie danych z Obwieszczenie MZ. Koszt zakupu rytuksymabu oszacowano na 4,30 PLN/mg (dane na styczeń 2022 r.) [REDAKCE] i 5,44 PLN/mg [REDAKCE]

Tab. 7. Koszty leków

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Źródło
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
Wenetoklaks [REDAKCE]	1,94	Obwieszczenie MZ
Wenetoklaks [REDAKCE]	1,30	Przetarg SSM.DZP.200.150.2021. Dostawa leku Venetoclax (Przetarg 2021)
Rytuksymab [REDAKCE]	5,44	Obwieszczenie MZ

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Źródło
Rytuksymab █████	4,30	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych (Komunikat DGL)

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu).

8.1.3 Koszty podania leków

W przypadku ibrutinibu, ze względu na postać farmaceutyczną (tabletki/kapsułki podawane doustnie), przyjęto, że podanie leku nie generuje dodatkowych kosztów.

W przypadku komparatora, tj. wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem, koszty podania leków oszacowano analogicznie jak w raporcie HTA dla wenetoklaksu z 2020 r. (patrz: BIA Venclyxto 2020):

- wenetoklaks: w analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze podanie (podanie pierwszej dawki) wenetoklaksu odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, a każde kolejne podanie nie generuje dodatkowych kosztów (podanie doustne); w analizie wrażliwości przyjęto, że pierwsze podanie wenetoklaksu po zwiększeniu dawki (w ramach schematu miareczkowanie dawki, patrz rozdz. 8.1.1) odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu;
- rytuksymab: przyjęto, że podanie rytuksymabu dożylnie będzie rozliczane w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu.

Przyjęto, że koszty wizyt w celu wydania leków doustnych (ibrutinib, wenetoklaks) nie stanowią kosztów różnicujących obie terapie.

Koszty podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN.

Tab. 8. Koszty podania leków w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Rodzaj podania	Koszt 1 podania
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72 PLN

8.2 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust.

2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2021).

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

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów;
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów.

8.3 Analiza wrażliwości

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

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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.2.

Tab. 9 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	podanie wenetoklaksu	pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w ramach hospitalizacji	pierwsze podanie wenetoklaksu po zwiększeniu dawki odbywa się w ramach hospitalizacji	8.1.3
SA 2	powierzchnia ciała pacjentów	1,85 m ²	+10%	8.1.1
SA 3			-10%	
SA 4	stopy dyskontowe	5% koszty	0% koszty	8.2

8.4 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych

u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, czyli UCZ IBR, przy której koszt stosowania IBR nie jest wyższy niż koszt VR.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 9.3.

8.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (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), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W ramach niniejszej analizy ibrutynibu porównywano tylko z jednym komparatorem (wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem), stąd wartość współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma wpływu na analizę. Powyższe oszacowania przedstawiono jedynie ze względów formalnych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (AOTMiT 2016). W lipcu 2020 r. został opublikowany przegląd systematyczny użyteczności w nowotworach hematologicznych, w tym w przewlekłej białaczce limfocytowej (Golicki 2020).

W opracowaniu wtórnych Golicki 2020 oraz w wyniku aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji, w których przedstawiono wyniki dotyczące zmiany użyteczności w wyniku stosowania schematu VR u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. W związku z tym w analizie uwzględniono uśrednioną wartość użyteczności u chorych z oporną lub nawrotową CLL, tj. 0,81.

Tab. 10. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.

Użyteczność	Źródło
0,85	Chanan-Khan 2017 (średnia ważona podstawowej wartości użyteczności w ramionach badania)
0,78	Montillo 2019 (średnia ważona podstawowej wartości użyteczności w ramionach badania)
0,81	Chanan-Khan 2017, Montillo 2019 (średnia z powyższych wartości)

8.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej *Analizy klinicznej* przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ibrutynibem oraz wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem;
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą NFZ;
- przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy;
- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych oraz kosztów podania leków;
- dawkowanie IBR oraz leków w schemacie VR przyjęto na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (Imbruvica ChPL, Venclyxto ChPL) oraz programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” (Obwieszczenie MZ);
- w obliczeniach założono, że przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m² (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020);

[REDACTED]

- koszt wenetoklaksu przyjęto na podstawie danych z przetargu publicznego (Przetarg 2021), a koszt rytuksymabu na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikat DGL); [REDACTED];

- koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie nr Prezesa NFZ nr 16/2022/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań i kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
Horyzont czasowy	2 lata	założenie (patrz rozdz. 6)
Liczba dni w roku/liczba dni w miesiącu	365,25/30,44	założenie (patrz rozdz. 8.1)
Powierzchnia ciała	1,85 m ²	BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020 (patrz rozdz. 8.1.1)
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wenetoklaks - koszt 1 mg (NFZ)	1,94 PLN	Obwieszczenie MZ
Wenetoklaks - koszt 1 mg (NFZ)	1,30 PLN	Przetarg 2021 (patrz rozdz. 8.1.2)
Rytuksymab - koszt 1 mg (NFZ)	5,44 PLN	Obwieszczenie MZ
Rytuksymab - koszt 1 mg (NFZ)	4,30 PLN	Komunikat DGL (patrz rozdz. 8.1.2)
Koszt podania wenetoklaksu (miareczkowanie dawki) lub rytuksymabu	486,72 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 16/2022/DGL (patrz rozdz. 8.1.3)
Wyniki zdrowotne	0,81	Chanan-Khan 2017, Montillo 2019 (użyteczność stanu zdrowia chorych z oporną lub nawrotową CLL)

8.7 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ibrutinibu.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności/kosztów-konsekwencji dla ibrutinibu w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla ibrutinibu w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem, w leczeniu dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 25 kwietnia 2022 r. zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (Barbier 2021, patrz rozdz.12.1).

Barbier 2021

Celem analizy **Barbier 2021** była ocena opłacalności oraz wpływu na budżet stosowania wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu z sześcioma komparatorami, w tym z ibrutinibem, z perspektywy płatnika publicznego w Szwajcarii. W tym celu wykorzystano model podzielonego przeżycia opracowany zgodnie z wytycznymi NICE i ISPOR oraz dostosowany do warunków szwajcarskich.

Dane wejściowe w modelu zostały przyjęte na podstawie badania MURANO (dane dotyczące przeżycia, charakterystyka pacjentów), publicznie dostępnych danych szwajcarskich (ceny leków, koszty leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego), danych *Swiss National Institute of Cancer Epidemiology and Registration* (zachorowalność i chorobowość) oraz opinii szwajcarskich ekspertów klinicznych. Wykorzystano opublikowane wartości użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia oraz wartości prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztów terapii, lat życia skorygowanych o jakość (QALY) uzyskanych w wyniku stosowania danej terapii, *Net Monetary Benefit* (NMB)¹ oraz inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER).

W dożywotnim horyzoncie czasowym, stosowanie terapii VR i IBR pozwala na uzyskanie dodatkowo odpowiednio 6,581 i 4,450 lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) przy całkowitym kosztach terapii wynoszących odpowiednio 189 855 CHF (ok. 860 tys. PLN) i 375 534 CHF (ok. 1,7 mln PLN). Ze względu na różnice w typach przeprowadzonych analiz oraz horyzontach

¹ *Net Monetary Benefit* (NMB) oblicza się jako iloraz korzyści klinicznych i prognozy gotowości do zapłaty (WTP, ang. *willingness to pay*) pomniejszony o koszt stosowania danej terapii.

czasowych analiz nie odniesiono wyników analizy Barbier 2021 do wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

[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 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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL). Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem. Stąd, jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

Ze względu na brak dowodów naukowych pochodzących z badań klinicznych (patrz: *Analiza kliniczna*) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa ibrutinibu w porównaniu do schematu wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Biorąc pod uwagę finansowanie analizowanych leków w ramach programów lekowych (ibrutinib, wenetoklaks) lub katalogu chemioterapii (rytuksymab), a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy. Przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni (30,44 dni w miesiącu).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia substancji czynnych oraz kosztów podania leków.

Stosowanie zarówno ibrutinibu, jak i wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem, związane jest występowaniem zdarzeń niepożądanych. W ramach *Analizy klinicznej* wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. Uznano, że różnice w leczeniu działań niepożądanych są pomijalnie małe, w związku z czym nie uwzględniono tych kosztów w analizie.

W analizie nie szacowano kosztów niemedycznych i pośrednich. Przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych RESONATE i MURANO wyniosła 64,5-67 lat (w zależności od ramienia). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramieniu komparatora, tj. wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem, przyjęto rzeczywiste (efektywne) ceny analizowanych substancji czynnych. Koszt wenetoklaksu oszacowano na podstawie danych z przetargu publicznego (Przetarg 2021), natomiast koszt rytuksymabu na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikat DGL). [REDACTED]

[REDACTED]

Dawkowanie ibrutinibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Imbruvica (Imbruvica ChPL), a dawkowanie leków w schemacie VR w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Venclyxto (Venclyxto ChPL) oraz zgodnie z zapisami programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” (Obwieszczenie MZ). W obliczeniach założono że przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m² na podstawie raportów HTA dla wenetoklaksu (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020). Przyjęto również upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej schematem leczenia).

Koszty podania leków w ramach programu lekowego przypisano w oparciu o Zarządzenie nr Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ).

W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (dotyczy technologii opcjonalnej, tj. wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem) przyjęto efekt zdrowotny równy 0,81, tj. średnią wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową na podstawie badania Chanan-Khan 2017 i Montillo 2019 ze względu na brak badań oceniających użyteczność stanu zdrowia chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem lub ibrutinibem. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ 2021) należy przedstawić kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W ramach niniejszej analizy ibrutinib porównywano z tylko jednym komparatorem, tj. schematem VR, w związku z tym wartość współczynnika nie ma wpływu na analizę.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że w przypadku analizy z uwzględnieniem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości mającej na celu uwzględnienie niepewności oszacowań parametrów, uwzględniono zmianę następujących danych wejściowych: koszty podania wenetoklaksu, przeciętna powierzchnia ciała pacjenta oraz stopy dyskontowe.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Objęcie refundacją preparatu Imbruvica® w analizowanej populacji chorych zgodnie z wnioskowanym rozszerzeniem wskazań istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej zarówno polskich (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020), jak i zagranicznych (ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2021 i BSH 2018).

11 Wyniki i wnioski końcowe

[Redacted content]

Ibrutinib (Imbruvica®) jest zalecany w najnowszych polski, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2021 i BSH 2018), jak również rekomendowany w szerokim wskazaniu, tj. przewlekła białaczka limfocytowa u dorosłych chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną terapią, m. in. przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2017), *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2016), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE 2015), czy *Haute Autorité de Santé* (HAS 2015, HAS 2020).

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w populacji zbliżonej do populacji, w której aktualnie refundowany jest wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem, da lekarzowi możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego (m. in. ze względu na choroby współistniejące) lub odpowiadającej preferencjom pacjenta. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej żadna z analizowanych terapii nie jest preferowana, a wybór leczenia powinien uwzględniać m. in. stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, czy preferencje pacjenta (PTHiT i PALG-CLL 2021). Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”.

12 Aneks

12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia ibrutinibu w porównaniu do wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 25 kwietnia 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 8.7.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 25 kwietnia 2022 r. zidentyfikowano 3 publikacje, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 3 (QUOROM/PRISM).

Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.04.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	257 621
#2	Cost allocation [mh]	2 015
#3	Cost-benefit analysis [mh]	89 356
#4	Cost control [mh]	33 983
#5	Cost savings [mh]	12 566
#6	Cost of illness [mh]	31 918
#7	Cost sharing [mh]	4 694
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	257 621
#9	ibrutinib [NM]	1 657
#10	ibrutinib	3 049
#11	#9 OR #10	3 049
#12	venetoclax [NM]	1 047

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	venetoclax	1 979
#14	#12 OR #13	1 979
#15	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	17 873
#16	Lymphocytic Leukemia, Chronic	26 867
#17	CLL	16 965
#18	#15 OR #16 OR #17	29 741
#19	#8 AND #11 AND #14 AND #18	6

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.04.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	90 119
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	167 167
#3	'Cost of illness'/exp	20 470
#4	'Cost control'/exp	72 811
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 762
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	321 353
#7	'ibrutinib'/exp	9 701
#8	'ibrutinib'	10 150
#9	#7 OR #8	10 150
#10	'venetoclax'/exp	7 237
#11	'venetoclax'	7 534
#12	#10 OR #11	7 534
#13	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	50 180
#14	'chronic lymphocytic leukemia'	30 178
#15	CLL	32 968
#16	#13 OR #14 OR #15	61 903
#17	#6 AND #9 AND #12 AND #16	39

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 25.04.2022 r.

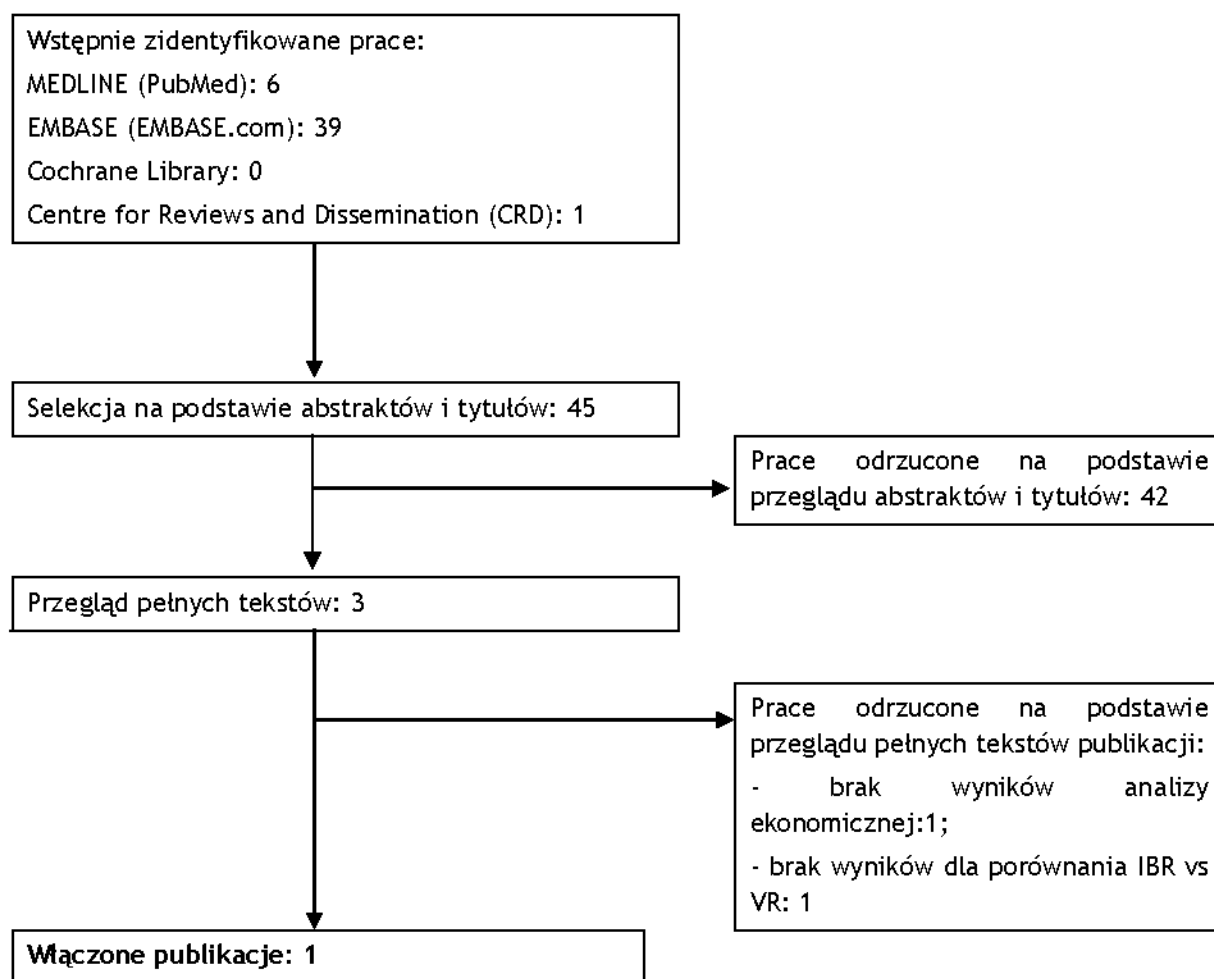
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 341
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 620

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	600
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	445
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	863
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 341
#8	ibrutinib	659
#9	venetoclax	435
#10	#7 AND #8 AND #9	0

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 25.04.2022 r.

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

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ibrutynibu (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Barbier 2021	Barbier, M., et al., Cost-effectiveness and budget impact of venetoclax in combination with rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Switzerland." European Journal of Health Economics, 2021.

Tab. 25. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Mistry, H., et al., Venetoclax for Treating Chronic Lymphocytic Leukaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics, 2018, 36(4): 399-406.	Brak wyników analizy ekonomicznej.
2	Rogers, K. A., et al., Real-world treatment sequencing and healthcare costs among CLL/SLL patients treated with venetoclax. Curr Med Res Opin, 2021, 37(8): 1409-1420.	Brak wyników dla porównania IBR vs VR.

12.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (AOTMiT 2016). W lipcu 2020 r. został opublikowany przegląd systematyczny użyteczności w nowotworach hematologicznych, w tym w przewlekłej białaczce limfocytowej (Golicki 2020).

W opracowaniu wtórnym Golicki 2020 przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności stanu zdrowia uzyskanych (HSUV, ang. *health state utility values*) uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz bazę danych publikacji EQ-5D na stronie EuroQol z datą odcięcia do 19 września 2018 r. Do przeglądu włączono badania przedstawiające wyniki dla wskaźnika EQ-Index. W opracowaniu ograniczono się do opisowej syntezy znalezionych oryginalnych wartości HSUV, ze względu na niejednorodność włączonych publikacji. Opracowania wtórne (analizy ekonomiczne i badania mapujące) uwzględniono jedynie w przypadku cytowania nieopublikowanych wyników badań pierwotnych. W przypadku przedstawienia danych z tej samej publikacji w wielu badaniach, uwzględniono tylko pierwszy artykuł (chyba że zgłoszone HSUV były różne). Szczegółowe kryteria włączenia do przeglądu zostały przedstawione w publikacji (tabela 1). Ostatecznie do przeglądu włączono 59 badań (opisanych w 63 publikacjach), w których przedstawiono łącznie 796 HSUV dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Dla przewlekłej białaczki limfocytowej włączono 4 badania, z czego tylko 1 badanie (Chanan-Khan 2017) dotyczyło opornej lub nawrotowej CLL (co stanowi kryterium włączenia do niniejszej analizy - patrz rozdz. 8.7). Opis badania Chanan-Khan 2017 przedstawiono w Tab. 26.

Dodatkowo zaktualizowano wyszukiwanie przeprowadzone w publikacji Golicki 2020 w bazie PubMed (z datą odcięcia 25 kwietnia 2022 r.) pod kątem CLL - strategię przedstawiono w Tab. 27. Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Włączono tylko badania dedykowane opornej lub nawrotowej CLL, w których przedstawiono wyniki dla wskaźnika EQ-Index. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 4.

Do przeglądu, poza badaniem zidentyfikowanym na podstawie przeglądu Golicki 2020 (Chanan-Khan 2017), włączono 1 badanie opublikowane po dacie odcięcia Golicki 2020 - Montillo 2019. Opis badania Montillo 2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Charakterystyka badania Chanan-Khan 2017 na podstawie opracowania wtórnego Golicki 2020.

Parametr	Chanan-Khan 2017	Montillo 2019
Kraj/region	Rosja, Węgry, Czechy, Kanada, Wielka Brytania, Polska, Włochy, Niemcy, Nowa Zelandia, Szwecja, Portugalia,	Stany Zjednoczone, Australia, Belgia, Kanada, Chorwacja, Czechy, Francja, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy,

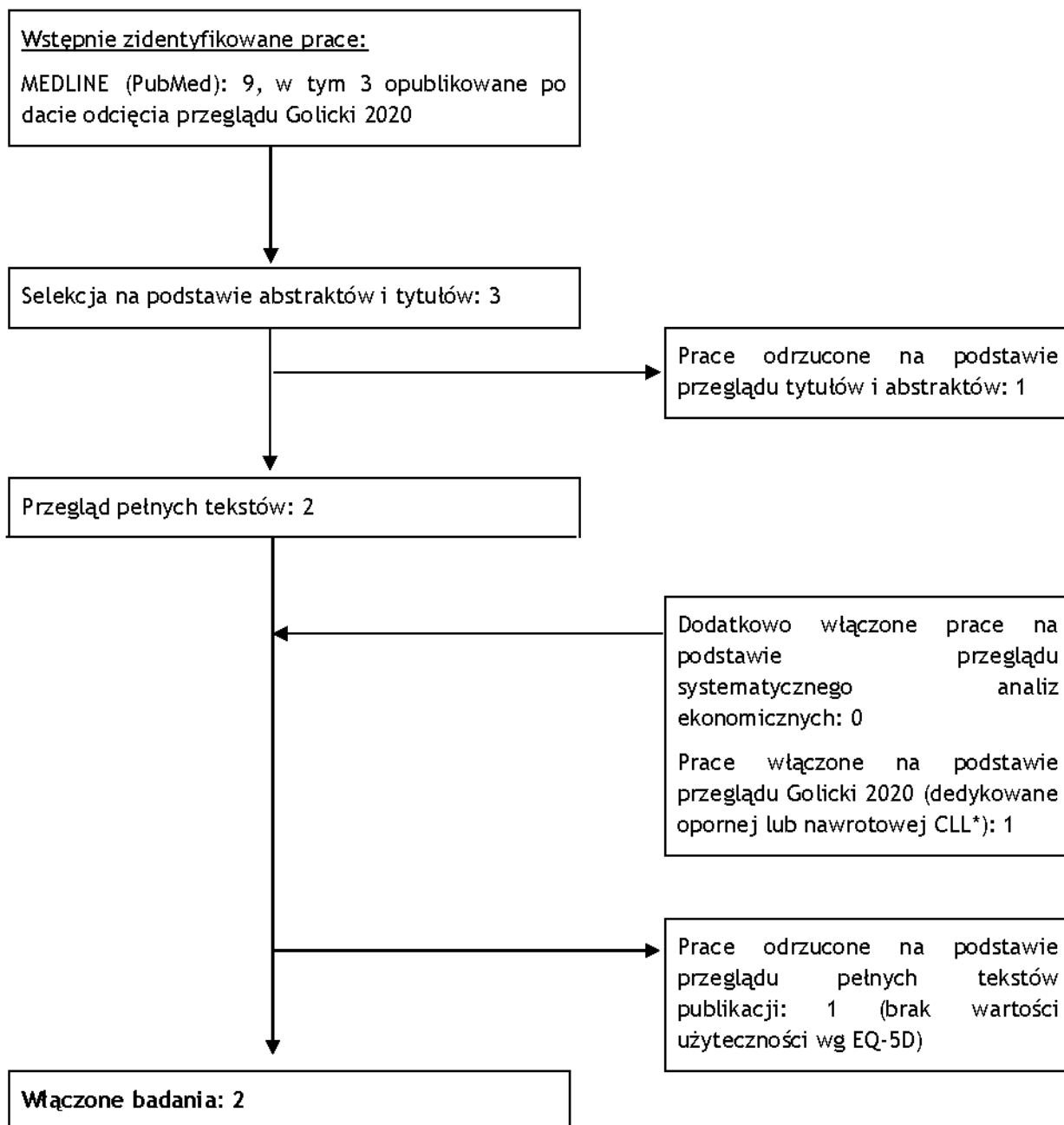
Parametr	Chanan-Khan 2017	Montillo 2019
	USA, Australia, Hiszpania, Irlandia, Holandia, Izrael, Rumunia, Belgia, Francja, Dania	Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania**
Typ badania	RCT	RCT
Długość obserwacji,	29 miesięcy	12 tygodni
Populacja	przewlekła białaczka limfocytowa (III linia leczenia)	oporna lub nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa
Liczebność populacji, n	314	416
Wiek, lata	mediana: 63 (zakres: 58; 69)	bd
Odsetek mężczyzn	72	bd
Terapia	terapia podtrzymująca lenalidomidem	Idealizyb/placebo + rytuksymab + bendamustyna
Metoda oceny użyteczności	UK TTO (3L)	bd
Wyniki, średnia (SD)*	CLL III linia (LEN): 0,825 (0,212) CLL III linia (PLA): 0,872 (0,157)	Idealizyb + rytuksymab + bendamustyna: 0,78 (0,217) Placebo + rytuksymab + bendamustyna: 0,78 (0,228)

LEN - lenalidomid; PLA - placebo; *nie przedstawiono wartości zmiany użyteczności w wyniku leczenia lenalidomidem lub stosowania placebo; *na podstawie clinicaltrials.gov; bd - brak danych.

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 25.04.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	('eq5d' OR 'eq 5d' OR 'eq-5d' OR 'eq5d3l' OR 'eq 5d 3l' OR 'eq-5d-3l' OR 'eq5d5l' OR 'eq 5d 5l' OR 'eq-5d-5l' OR 'eq5dy' OR 'eq 5d y' OR 'eq-5d-y' OR 'euroqol' OR 'euro qol' OR 'eq-vas' OR 'eq vas' OR 'eqvas')	14 648
#2	'Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell' [Mesh] OR 'Chronic lymphocytic leukaemia of B-cell type' [tw] OR 'Chronic lymphocytic leukaemia' [tw]	19 388
#3	#1 AND #2	9
#4	("2018/09/18"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND #3	3

Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (diagram QUORUM/PRISMA).



*nie analizowano badań niededykowanych opornej lub nawrotowej CLL.

Tab. 28. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Spośród publikacji włączonych do Golicki 2020		
1	Chanan-Khan 2017	Chanan-Khan A. A., et al., Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet Haematol</i> , 2017, 4(11):e534-e543.
Aktualizacja przeglądu		
1	Montillo 2019	Montillo M., Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: results of a

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		phase 3, randomized, controlled trial, Health Qual Life Outcomes, 2019, 17(1):173.

Tab. 29. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Dong D., Validation of the Chinese EORTC chronic lymphocytic leukaemia module - application of classical test theory and item response theory, Health Qual Life Outcomes, 2020, 18(1):96.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D

12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami



Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	9.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.7, 12.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9.1, 9.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1.1, 8.1.2, 8.1.3, 8.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1, 8.6	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	dołączony	tak
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9	tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9	tak
I	[REDAKTOWANE]		
	[REDAKTOWANE]	I	■
	[REDAKTOWANE]	I	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	9.4	tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.4	tak
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt powyżej, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt powyżej?	9.4	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6, 8.2, 9	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	12.2	wykorzystano przegląd Golicki 2020 i zaktualizowano
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.3	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	8.3	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	9.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5, 9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5, 9	tak, perspektywa NFZ=perspektywa wspólna
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	12.1, 12.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

Spis rysunków

	31
	32
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ibrutinibu (diagram QUOROM/PRISMA).....	44
Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (diagram QUORUM/PRISMA).	47

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	9
Tab. 2. Porównanie wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach RESONATE i MURANO.	11
.....	14
.....	14
Tab. 5. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.	21
Tab. 6. Dawki i droga podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.	21
Tab. 7. Koszty leków	22
Tab. 8. Koszty podania leków w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ).	23
Tab. 9. Scenariusze analizy wrażliwości.	24
Tab. 10. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.	26
Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	27
.....	30
.....	31
.....	32
.....	33
.....	33
.....	34
.....	34
.....	35
Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.04.2022 r.	41
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.04.2022 r.	42
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 25.04.2022 r.	42
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 25.04.2022 r.	43

Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	44
Tab. 25. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	44
Tab. 26. Charakterystyka badania Chanan-Khan 2017 na podstawie opracowania wtórnego Golicki 2020.	45
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 25.04.2022 r.	46
Tab. 28. Spis badań włączonych do przeglądu.....	47
Tab. 29. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	48
Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	48

Bibliografia

- Analiza kliniczna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Barrientos 2018** Barrientos J. C., et al., Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic lymphocytic leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2018, 18(12): 803-813.e807.
- BIA Venclyxto 2019** AOTMiT. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53. Analiza wpływu na budżet. 2019.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_BIA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 12.04.2022 r.]
- BIA Venclyxto 2019a** AOTMiT. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53. Analiza wpływu na budżet. 2019.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_BIA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 12.04.2022 r.]
- BIA Venclyxto 2020** AOTMiT. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Analiza wpływu na budżet. 2020.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_BIA.pdf [dostęp: 12.04.2022 r.]
- BSH 2018** Schuh A. H., Parry-Jones N., Appleby N., et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline, *Br J Haematol*, 2018, 182(3), 344-359.
- ESMO 2020** Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2020.
- Golicki 2020** Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health*. 2020 Jul;23(7):953-968.
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.has-sante.fr/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk [dostęp: 23.02.2022 r.]
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165709/fr/imbruvica-ibrutinib [dostęp: 22.02.2022 r.]
- Imbruvica ChPL** Imbruvica® (ibrutinib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2022 r.]

- Kater 2020** Kater A. P., et al., Five-year analysis of murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (UMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (r/r cll) patients (PTS) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VENR) therapy (TX). *Blood*, 2020 136(SUPPL 1): 19-21.
- Komunikat DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8175.html> [dostęp: 12.04.2022 r.]
- Munir 2019** Munir T., et al., Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American Journal of Hematology* 2019, 94(12): 1353-1363.
- MURANO** Seymour J. F., et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England journal of medicine* 2018; 378(12):1107-1120.
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022 - January 18, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> [dostęp: 22.02.2022 r.]
- NCI 2021** National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610 [dostęp: 13.04.2022 r.]
- NCI SEER** National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> [dostęp: 11.04.2022 r.]
- NCPE 2015** National Centre for Pharmacoeconomics. Ibrutinib (Imbruvica®) for CLL. <https://www.ncpe.ie/news/ibrutinib-imbruvica/> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Technology appraisal guidance [TA429]. Published date: 25 January 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> [dostęp: 29.04.2022 r.]
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- PTHit i PALG-CLL 2021** Hus I. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
- PTOK 2020** Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020.

	http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 04.04.2022 r.]
Przetarg 2021	Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu. Przetarg SSM.DZP.200.150.2021 Dostawa leku Venetoclax. http://bip.med.torun.pl/index.php?id=240&p=9394 [dostęp: 12.04.2022 r.]
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
RESONATE	Byrd J. C., et al., Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>N Engl J Med</i> , 2014, 371(3): 213-223.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 05.02.2021 r.]
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium. Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-resubmission-115116/ [dostęp: 23.02.2022 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
Venclyxto ChPL	Venclyxto® (wenetoklaks). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2022 r.]
Wu 2021	Wu J. Q., et al., Impact of unfavorable genetics on minimal residual disease (MRD) response to venetoclax+rituximab retreatment in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL): phase 3 MURANO substudy. <i>EHA Library</i> . 2021, 325359; EP599.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 11.04.2022 r.]