Ibrutynib (Imbruvica®)
w chłoniaku z komórek płaszcza

Analiza ekonomiczna

Warszawa

2016

Aktualizacja analizy: Kraków 2020, Warszawa 2022

Autorzy raportu:

[redacted]

Autorzy pierwszej aktualizacji raportu (z dnia 31 lipca 2020):

[redacted]

Autorzy drugiej aktualizacji raportu (z dnia 11 maja 2022):

[redacted]

Wkład pracy:

- [redacted] zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
- [redacted] aktualizacja analizy
- [redacted] przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
- [redacted] analiza danych
- [redacted] analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [redacted] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [redacted] aktualizacja analizy
- [redacted] aktualizacja analizy

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl
HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI 4

SKRÓTY I AKRONIMY 7

STRESZCZENIE 10

1 CEL ANALIZY 13

1.1 Populacja 13

1.2 Interwencja 15

1.3 Komparator 15

1.4 Wyniki analizy 17

2 METODY 18

2.1 Strategia i technika analityczna 18

2.2 Perspektywa analizy 18

2.3 Horyzont czasowy 18

2.4 Model 19

2.5 Dostępność danych 22

2.6 Prawdopodobieństwo zdarzeń 23

2.6.1 Przeżycie wolne od progresji 26

2.6.1.1 PFS 26

2.6.1.2 Czas trwania leczenia 28

2.6.1.3 Ryzyko zgonu podczas PFS (w celu kalkulacji występowania progresji) 29

2.6.1.4 Odpowiedź na leczenie 30

2.6.2 Przeżycie po progresji 30

2.6.2.1 Przeżycie całkowite 31

2.6.2.2 Kolejna linia leczenia 34

2.6.2.3 Zgon 36

2.6.3 Działania niepożądane 37

2.6.4 Kluczowe założenia dotyczące klinicznych danych wejściowych 38

2.7 Użyteczności 39

2.7.1 Użyteczności stanów zdrowia 39

2.7.2 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych 46
2.7.3 Kluczowe założenia dla wartości użyteczności 47
2.8 Koszty 48
2.8.1 Koszty programu lekowego 48
2.8.1.1 Koszt leku 48
2.8.1.2 Koszt diagnostyki i monitorowania 49
2.8.2 Koszt schematów chemioterapii 51
2.8.2.1 Koszt leków 51
2.8.2.2 Koszt podania 55
2.8.2.3 Koszt terapii wspomagającej 60
2.8.3 Zużycie zasobów 60
2.8.4 Koszty jednostkowe 62
2.8.4.1 Porada ambulatoryjna 62
2.8.4.2 Hospitalizacja 63
2.8.4.3 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych 63
2.8.4.4 Przetoczenie płytek krwi 64
2.8.4.5 Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków 65
2.8.4.6 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin 66
2.8.5 Koszt leczenia działań niepożądanych 67
2.8.5.1 Anemia 69
2.8.5.2 Biegunka 70
2.8.5.3 Zmęczenie / astenia 71
2.8.5.4 Zakażenie górnych dróg oddechowych /infekcja 72
2.8.5.5 Leukopenia/neturopenia 72
2.8.5.6 Duszność 73
2.8.5.7 Trombocytopenia 73
2.8.5.8 Krwawienie 74
2.8.5.9 Migotanie przedsionków 74
2.8.6 Koszt kolejnej linii leczenia 75
2.8.7 Koszt terminalny 75

2.9 Dyskontowanie 76
2.10 Analiza wrażliwości 76
2.11 Analiza progowa 82
2.12 Walidacja modelu 82
3 WYNIKI 85
3.1 Scenariusz podstawowy 85
3.2 Analiza wrażliwości 87
3.3 Analiza probabilistyczna 99
4 OGRANICZENIA 104
5 DYSKUSJA 106
6 WNIOSKI 109
7 ANEKS 110
7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych 110
7.2 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia 113
7.3 Struktura schematów dla terapii standardowej w Polsce 116
7.4 Struktura schematów w kolejnej linii leczenia 121
7.5 Projekt programu lekowego 122
7.6 Metodyka dopasowania parametrycznego krzywych 125
7.7 Porównanie pośrednie 125
7.8 Korekta efektu *cross-over* w badaniu RAY 126
7.9 Wyniki ankiety wśród ekspertów 131
7.10 Analiza użyteczności z badania RAY (wykonana przez twórców modelu ekonomicznego) 133
7.10.1 Analiza przeprowadzona na podstawie brytyjskich norm 133
7.10.2 Analiza przeprowadzona dla polskich norm 139
7.11 Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu 139
7.12 Zgodność z minimalnymi wymaganiami 141
7.13 Odnalezione analizy ekonomiczne 144
8 SPIS TABEL 146
9 SPIS RYCIN 151
10 PIŚMIENNICTWO 153

SKRÓTY I AKRONIMY

AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criterion*)
AUC	Pole pod krzywą (ang. *area under curve*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*)
COP	Schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
CR	Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*)
CRu	Odpowiedź całkowita niepotwierdzona
CT	Tomografia komputerowa
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility ratio*)
BENDA	Bendamustyna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. *bayesian information criterion*)
DHAP	Schemat chemioterapii zwierający deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*)
EPIC MCL	Akronim badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia MCL w Polsce
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny jakości życia EQ-5D
ESHAP	Schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatynę

FDG	Fluorodeoksyglukoza
GEM	Gemcytabina
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*)
HR	Iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IBR	Ibrutynib
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
IPCW	*Inverse Probability of Censoring Weights Method*
IPD	Indywidualne dane pacjentów
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
MCL	Chłoniak z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma*)
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja HTA (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics)*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*
NR	Brak odpowiedzi (ang. *no response*)
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*)
OS	Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
pCODR	Jednostka kanadyjskiej agencji HTA (ang. *pan-Canadian Oncology Drug Review)*

PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*)
PPS	Przeżycie po progresji (ang. *post progression survival*)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality adjusted life year*)
R-CHOP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, prednizon
R-COP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
R-DHAP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
R-IVAC	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabinę
RPSFTM	*Rank-Preserving Structural Failure Time Model*
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SD	Choroba stabilna (ang. *stable disease*)
SDev	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SE	Błąd standardowy (ang. *standard error*)
SLL	Mały chłoniak z komórek B (ang. *small lymphocytic leukemia*)
SPD	Suma wymiarów zmian naciekowych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania preparatu Imbruvica® (ibrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL).

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym w przypadku MCL horyzontowi dożywotniemu). Efektywność kosztową ibrutynibu porównano z terapią standardową (ang. *standard of care*). Mianem terapii standardowej nazwano najlepszą dostępną terapię odzwierciedlającą różne terapie lekowe stosowane w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszcza w Polsce. Jako reprezentację tej terapii uwzględniono najczęściej stosowane refundowane schematy chemioterapii w polskim badaniu obserwacyjnym. Dane o skuteczności ibrutynibu pochodziły z badania randomizowanego. Skuteczność terapii standardowej określono poprzez wykonanie porównania pośredniego z ibrutynibem przez wspólną interwencję - temsyrolimus.

W modelu uwzględniono 4 stany zdrowia:

- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- po progresji na ibrutynibie lub komparatorze, z następującą kolejną linią leczenia,
- po progresji na ibrutynibie lub komparatorze z następującym leczeniem objawowym,
- zgon.

Dane dotyczące przeżycia dla interwencji ocenianej ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej do danych z badania ibrutynibu. Skuteczność komparatora określono poprzez wprowadzenie wartości ryzyka względnego (HR) oszacowanego w toku porównania pośredniego. Dane kosztowe określono na podstawie informacji zamieszczonych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Ministerstwa Zdrowia (MZ) oraz opinii ekspertów. Użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano w toku przeglądu systematycznego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej (pacjent + NFZ, przy uwzględnieniu współpłacenia pacjenta za leki). Przedstawiono dwa warianty oszacowań z uwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Model poddano walidacji.

Wyniki

Stosowanie ibrutynibu pozwala na uzyskanie dodatkowego QALY w porównaniu do obecnie stosowanych schematów chemioterapii i wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym [redacted] w 30-letnim horyzoncie czasowym.

Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka pozwala na [redacted]
Zmiana perspektywy analizy na wspólną ma marginalny wpływ na uzyskiwane wyniki.

Wnioski

Stosowanie ibrutynibu pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu do dotychczas stosowanego leczenia. Wynika to z wydłużenia czasu wolnego od progresji, przeżycia całkowitego a także poprawie jakości życia pacjentów stosujących ibrutynib.

Zastąpienie terapii standardowej ibrutynibem wiąże się z dodatkowym kosztem wynikającym w głównej mierze z kosztu substancji czynnej. Ibrutynib w przeciwieństwie do chemioterapii nie jest podawany przez ściśle określony czas (kilka cykli), ale jest podawany ciągle do momentu wystąpienia progresji. Zaobserwowane oszczędności związane z leczeniem ibrutynibem zamiast dotychczasową chemioterapią wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie, a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania).

Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi na to, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykiem. Jak wykazała analiza wrażliwości działania niepożądane mają marginalny wpływ na wyniki analizy. Tym samym niepewność dotycząca działań niepożądanych nie ogranicza w znaczący sposób wiarygodności uzyskanych wyników.

[redacted]

Wyniki większości analiz wrażliwości wskazują, że zmiana parametrów i założeń modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy. Zmiany te nie były również jednokierunkowe.

Słowa kluczowe

ibrutynib, Imbruvica, MCL, chłoniak z komórek płaszcza, analiza ekonomiczna,

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania preparatu Imbruvica® (ibrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	• [redacted]
Interwencja	Ibrutynib (Imbruvica®)
Komparator	• terapia standardowa (ang. *standard of care)*
Wyniki	• efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • koszt leczenia • inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) • współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) • cena progowa opakowania preparatu Imbruvica® wyznaczona względem współczynnika ICUR

1.1 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego. Kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego zostały ustalone w porozumieniu z ekspertami klinicznymi.[1] Treść programu lekowego zamieszczono w aneksie (patrz 7.5).

Model wymagał określenia parametrów populacji wejściowej, tj.:

- masy pacjentów (potrzebnej do ustalenia zużycia leków dawkowanych w zależności od masy ciała);
- powierzchni ciała (potrzebnej do ustalenia zużycia leków dawkowanych w zależności od powierzchni ciała);
- średniego wieku kohorty (do określenia populacyjnego ryzyka zgonu);
- odsetka mężczyzn (do określenia populacyjnego ryzyka zgonu).

Nie odnaleziono danych odnośnie masy i powierzchni ciała dla populacji polskich pacjentów z MCL. Danych charakteryzujących populację poszukiwano w badaniach

włączonych do analizy klinicznej. Zestawienie informacji uzyskanych z wszystkich badań znajduje się w Tab. 2.

Tab. 2 Parametry charakteryzujące populację pacjentów z MCL.

Badanie	N	Średnia masa ciała [kg]	Średnia powierzchnia ciała [m²]	Wiek średnia (SDev) / mediana (zakres) (zakres) [lata]	Odsetek mężczyzn [%]	Decyzja
RAY (Dreyling 2016[2], Hess 2017[3] Rule 2018[4])	280	77,30	1,87	Średnia = 67 (SDev = 9,3) Mediana = 68 (IQR=11)	74	Wartości uwzględnione w analizie
PCYC-1104 (Wang 2013[5], Wang 2015[6])	115	80,80	1,99	Mediana = 68 (IQR=)	77	-
SPARK (Wang 2014[7])	120	bd	bd	Mediana = 67,5 (35-85)	bd	-
Hess 2009[8]	162	bd	bd	Mediana = 67 (39-88)	81	-
Rummel 2016[32]	230 (w tym 47 z MCL)	bd	bd	Mediana BR = 71,6 (49-79) Mediana FR = 69,4 (51-82)	bd	

Średni wiek w populacji badania ibrutynibu RAY wynosił 67 lat. Mężczyźni stanowili 74% populacji badania (dane zawarte w publikacji). Parametry wieku i płci raportowane w pozostałych badaniach włączonych do analizy klinicznej były zbliżone.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę razem z modelem ekonomicznym średnia masa i powierzchnia ciała pacjentów w badaniu RAY wynosiła [redacted]. Dane przekazane przez wnioskodawcę nie zostały zamieszczone w publikacji z badania.

Podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania RAY w analizie, gdyż:

- dla badania RAY zostały opublikowane i przekazane wszystkie parametry charakteryzujące pacjentów, co zapewnia spójność źródła danych;
- badanie RAY jest źródłem danych o skuteczności leczenia ibrutynibem; spójność źródła danych o skuteczności i charakterystyce pacjentów w kontekście braku polskich danych, zwiększa wiarygodność oszacowania;
- badanie RAY jest badaniem z największą grupą badaną, co zwiększa pewność oszacowania wartości parametrów.

1.2 Interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Imbruvica® zawierającego substancję czynną ibrutynib. Lek podaje się doustnie.

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. wnioskuje o refundację preparatu Imbruvica® w ramach programu lekowego w opakowaniach zawierających:

- 120 kaps. po 140 mg;
- 30 tabl. po 140 mg;
- 30 tabl. po 280 mg;
- 30 tabl. po 420 mg;
- 30 tabl. po 560 mg.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) preparat Imbruvica® stosuje się u pacjentów z MCL w dawce 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.[9] Dawkowanie w programie lekowym jest zgodne z opisanym w ChPL.

Zgodnie z ChPL preparatu Imbruvica® wystąpienie jakichkolwiek nowych niehematologicznych działań niepożądanych lub ich nasilenia do stopnia ≥3, neturopenii w stopniu ≥3 z zakażeniem lub gorączką lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. wiąże się z tymczasowym przerwaniem leczenia. Leczenie może zostać wznowione, gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub całkowicie ustąpią. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy. Zmniejszenia dawki wynikające z toksyczności uwzględniono w modelu poprzez parametr intensywności dawkowania. Intensywność dawkowania ibrutynibu została oceniona na podstawie danych z badania RAY, podobnie jak dane o charakterystyce pacjentów oraz skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. Średnia intensywności dawki ibrutynibu wyniosła 96,29%[4]. Wartość tę wprowadzono do modelu. Informacji o intensywności dawki ibrutynibu nie zamieszczono w publikacji Wang 2013.

Głównym źródłem danych o skuteczności ibrutynibu będzie badanie randomizowane RAY odnalezione w toku przeglądu systematycznego i włączone do analizy klinicznej dołączonej do wniosku. Jest to jedno z niewielu badań randomizowanych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego dla interwencji stosowanych w populacji docelowej. Pozostałe odnalezione badania to w większości badania jednoramienne o małej liczebności.[11]

1.3 Komparator

Nie istnieje jedna ścieżka terapeutyczna dla pacjenta z MCL po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia. Wybór schematu chemioterapii zależy od wielu czynników. Z

tego względu w procesie wyboru komparatorów dla ibrutynibu brano pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, dostępność leków w refundacji oraz wyniki badania dotyczącego realnej praktyki klinicznej w Polsce (badanie EPIC MCL).[10]

Uzasadnienie wyboru komparatorów zostało opisane w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku.[11]

Efektywność kosztową ibrutynibu porównano z terapią standardową. Terapia standardowa ma odzwierciedlać zróżnicowane ścieżki leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL.

[redacted] Natomiast w ramach terapii określanej mianem *investigator's choice* w badaniu Hess 2009[8], stanowiącym główne źródło danych o efektywności komparatora w niniejszej analizie, u pacjentów zastosowano wybraną monoterapię (Tab. 3). Najczęściej wskazywane (obejmujące 65% leczonych) było dożylne zastosowanie gemcytabiny lub fludarabiny. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z *Advisory Board* uwzględnienie dla komparatora efektywności monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL w Polsce terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w uzyskiwanych wynikach klinicznych (w przypadku nawrotowego MCL efekt jest równie niezadowalający), a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne uzyskane w analizie.[1]

Oszacowanie kosztów terapii przeprowadzono bazując na wynikach badania EPIC MCL z uwagi na ich aktualność oraz na fakt, że odzwierciedlają polską praktykę kliniczną leczenia chorych z MCL. W analizie wrażliwości uwzględniono koszty komparatora oszacowane na podstawie badania Hess 2009, przy czym dla substancji nierefundowanych w Polsce w MCL przyjęto zerowy koszt (winblastyna, alemtuzumab, lenalidomid).

Tab. 3 Porównanie struktury leków w ramieniu terapii standardowej w badaniu Hess 2009[8] i w praktyce klinicznej w Polsce.[10]

Terapia standardowa: badanie Hess 2009		Terapia standardowa w praktyce klinicznej w Polsce*	
Lek	Odsetek pacjentów	Lek/schemat	Odsetek pacjentów
Gemcytabina	42%	[redacted]	[redacted]
Fludarabina dożylna	23%	[redacted]	[redacted]
Fludarabina doustna	4%	[redacted]	[redacted]

Terapia standardowa: badanie Hess 2009		Terapia standardowa w praktyce klinicznej w Polsce*	
Lek	Odsetek pacjentów	Lek/schemat	Odsetek pacjentów
Chlorambucyl	6%	[redacted]	[redacted]
Kladrybina	6%	[redacted]	[redacted]
Etopozyd	6%	[redacted]	[redacted]
Cyklofosfamid	4%	-	-
Talidomid	4%	-	-
Winblastyna	4%	-	-
Alemtuzumab	2%	-	-
Lenalidomid	2%	-	-
[redacted]			

1.4 Wyniki analizy

Zostanie wykonana analiza kosztów-użyteczności. Stąd też wyniki analizy zostaną przedstawione w postaci:

- kosztów leczenia;
- kosztów inkrementalnych leczenia;
- QALY;
- inkrementalnych QALY;
- wskaźnika ICUR,
- wskaźników CUR,
- cen progowych względem ICUR.

Uzasadnienie wyboru techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.1.

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR). Wybrano ten typ analizy z uwagi na wpływ stosowanej terapii na przeżycie całkowite, ale również przeżycie wolne od progresji choroby. Brak progresji choroby wiąże się z lepszą użytecznością w porównaniu ze stanem po progresji.[22, 21]

Dodatkowo ze względu na brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio ibrutynib z interwencjami obecnie refundowanymi zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych[12]. W konsekwencji w analizie oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) i stosowne ceny progowe zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych[13].

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami[13] analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

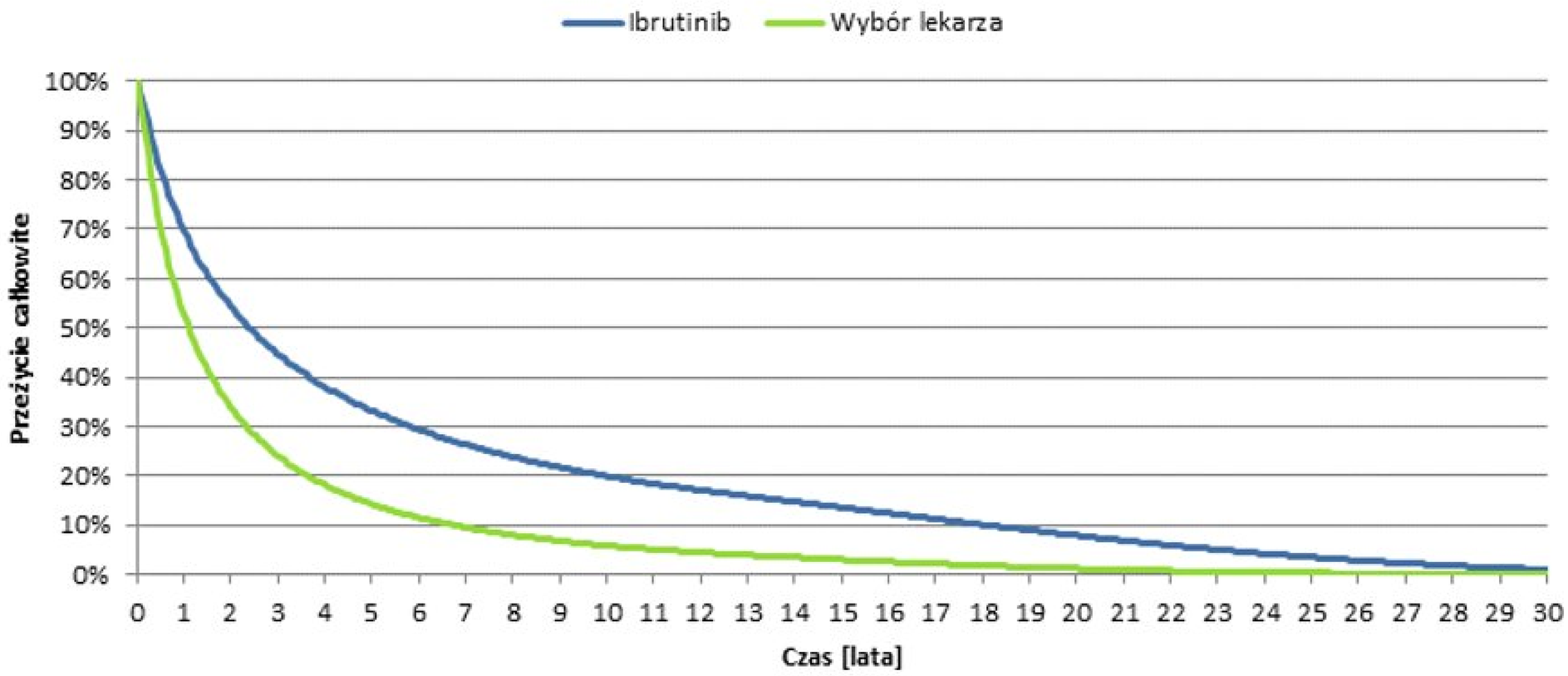
Zidentyfikowane koszty ponoszone przez pacjenta dotyczyły leków stosowanych w ramach chemioterapii znajdujących się na wykazie leków dostępnych w aptece, leczenia działań niepożądanych oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

2.3 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada horyzontowi dożywotniemu (początkowy wiek pacjentów w modelu wynosi 67 lat). Odsetek pacjentów leczonych ibrutynibem żyjących po 30 latach, zgodnie z przeprowadzonym modelowaniem, wynosi 1%. Odpowiedni odsetek dla komparatora wynosi 0%. W związku z powyższym przyjęty horyzont pozwala na obserwację kosztów i efektów zdrowotnych związanych z zastosowanym leczeniem aż do zgonu pacjentów (Ryc. 1).

W ramach analizy wrażliwości skrócono horyzont analizy do 15 lat.

Ryc. 1 Krzywa przeżycia całkowitego z modelu dla ibrutynibu i terapii standardowej.



2.4 Model

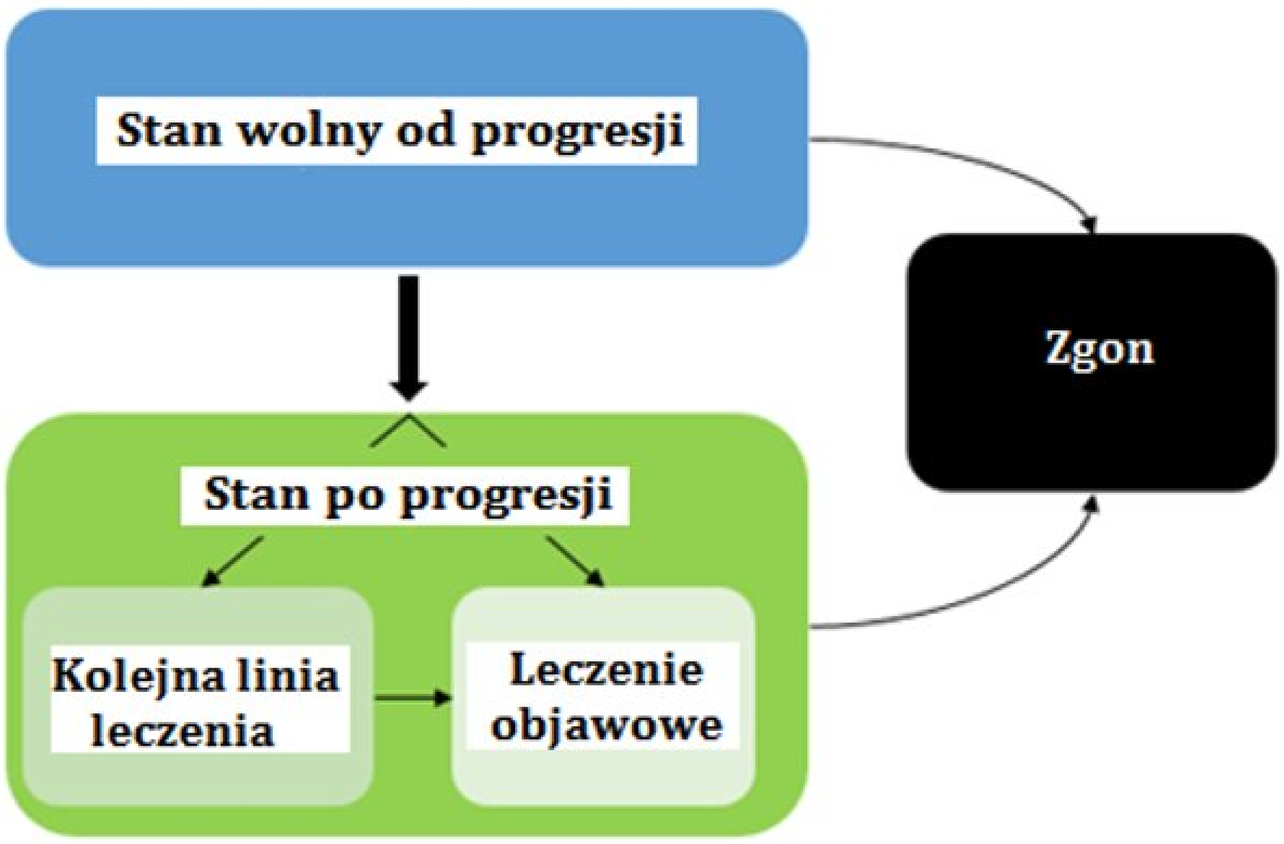
Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez wnioskodawcę.

Model zaadaptowano na potrzeby polskiej analizy, wprowadzając, o ile to możliwe, dane wejściowe charakterystyczne dla polskiej praktyki klinicznej leczenia pacjentów z MCL.

Horyzont analizy został podzielony na 4-tygodniowe cykle.

Strukturę modelu zbudowano na bazie powszechnie stosowanego w onkologii modelu z 3 stanami zdrowia: stan przed progresją, po progresji, zgon. Dodatkowo w obrębie stanu po progresji wyróżniono terapię kolejną linią leczenia oraz leczenie objawowe.

Ryc. 2 Struktura modelu.



Pacjenci rozpoczynają symulację w stanie wolnym od progresji.

Ze stanu tego pacjenci mogą przejść do stanu po progresji i rozpocząć kolejną linię leczenia lub leczenie objawowe. Wystąpienie progresji u pacjenta na kolejnej linii leczenia skutkuje przejściem do stanu leczenie objawowe. W każdym stanie zdrowia może wystąpić zgon pacjenta.

Autorzy modelu w celu wyboru odpowiedniej metody modelowania przeanalizowali modele opisane w innych odnalezionych analizach ekonomicznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), MCL i chłoniaków nieziarniczych złożonych do agencji HTA: brytyjskiej (NICE), kanadyjskiej (pCODR) oraz holenderskiej (*Zorginstituut Nederland*). Zidentyfikowano występowanie wielu różnych metod modelowania, wśród nich modele zbudowane na bazie krzywych przeżycia (ang. *area under curve, AUC*), które były akceptowane przez agencje HTA i które w ostatnich latach są coraz popularniejsze w modelowaniu przebiegu chorób onkologicznych.[14]

Model zastosowany w niniejszej analizie wykorzystuje model AUC oparty na krzywych OS i PFS ze śledzeniem czasu przebywania w stanie po progresji. Krzywe OS i PFS z uwzględnionych badań klinicznych nie obejmowały wystarczająco długiego horyzontu czasowego. Stąd też konieczna była ekstrapolacja wyników badań na pozostały horyzont czasowy modelu. Przypisanie pacjenta do stanu w modelu AUC jest zgodne z metodą dzielenia przeżycia, w której pola pod krzywą PFS i OS są wykorzystywane do kalkulacji odsetka pacjentów w stanach zdrowia w danym punkcie czasowym. Podejście to nie wymaga szacowania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia. Odsetek pacjentów w danym stanie zdrowia jest kalkulowany poprzez odejmowanie wartości z krzywych. Rozwiązanie to jest powszechnie stosowane do szacowania odsetka pacjentów w stanie PFS, po progresji oraz po zgonie w modelach dla chorób onkologicznych.

Sposób modelowania został określony, biorąc pod uwagę sposób postępowania i ścieżkę leczenia pacjentów z MCL. Model zbudowano tak, by umożliwiał uwzględnienie występowania zdarzeń mających wpływ na koszty i użyteczności w przebiegu leczenia pacjentów z MCL. Dodatkowo podczas budowy modelu brano pod uwagę dostępność danych z badań klinicznych umożliwiających sparametryzowanie modelu.

W modelu uwzględniono kolejną linię leczenia po ibrutynibie i komparatorze, co wynika z aktualnej praktyki klinicznej u pacjentów z MCL w Polsce. Również przeżycie całkowite raportowane w badaniach klinicznych rzadko dotyczy jednej linii leczenia, gdyż pacjenci po niepowodzeniu jednej terapii często rozpoczynają leczenie kolejną. Dodatkowo we wnioskach składanych do agencji HTA są preferowane modele uwzględniające kilka linii leczenia.

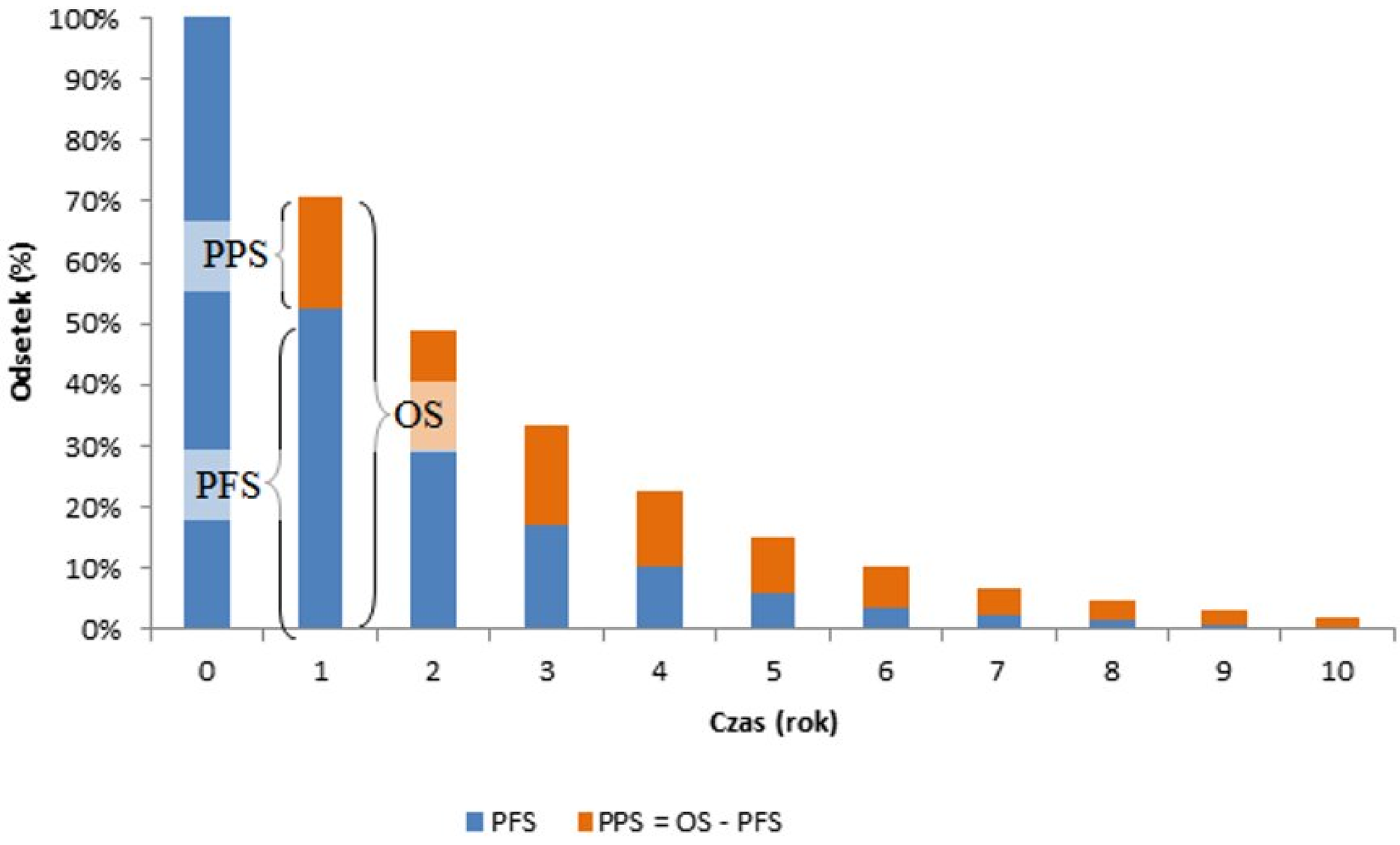
Uwzględnienie w modelu dodatkowej linii leczenia wymagało wprowadzenia śledzenia stanu po progresji. Śledzenie było niezbędne do prawidłowego określenia czasu na leczeniu, kosztów i użyteczności dla kolejnej linii leczenia. Odsetek pacjentów przechodzących do stanu po progresji (tj. pacjenci, u których wystąpiła progresja, ale nie umarli w stanie PFS) w każdym cyklu jest śledzony wraz z informacją o cyklu, w którym wystąpiło przejście do stanu po progresji.

Pacjenci, u których nie jest stosowana kolejna linia leczenia lub, u których wystąpi progresja na kolejnej linii leczenia stosują leczenie objawowe (BSC).

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Model kalkuluje odsetek pacjentów w stanie PFS oraz pacjentów żyjących dla każdego cyklu na podstawie funkcji krzywej PFS i OS. Następnie odsetek pacjentów w stanie po progresji jest oszacowany jako różnica odsetka żyjących i odsetka pacjentów w stanie PFS. Odsetek pacjentów, którzy znajdują się w stanie zgon szacowany jest jako różnica 1 i odsetka pacjentów żyjących.

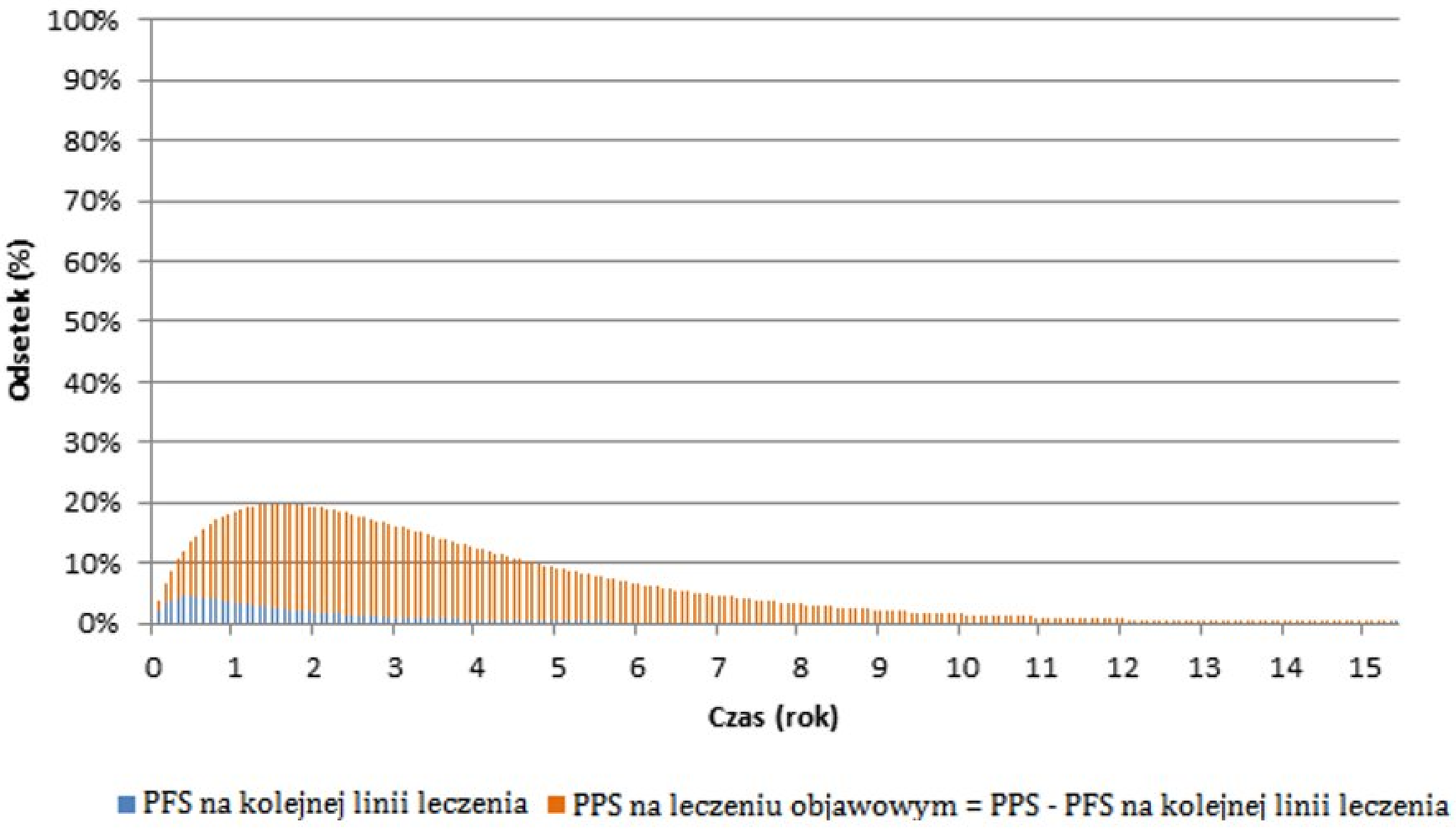
Ryc. 3 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania przez model odsetka pacjentów w danym stanie zdrowia.



Stan PPS składa się z dwóch wykluczających się stanów, tj. PFS na kolejnej linii leczenia oraz leczenie objawowe. W każdym cyklu modelu pewien odsetek pacjentów opuszcza stan PFS z powodu progresji lub zgonu. Wykorzystując informację o ryzyku zgonu w stanie PFS, szacowany jest odsetek pacjentów z progresją w danym cyklu. Odsetek ten następnie jest dzielony między stan PFS na kolejnej linii leczenia i leczenie objawowe. Następnie odsetek pacjentów z PFS na kolejnej linii leczenia jest szacowany poprzez śledzenie występowania progresji w tej grupie. Dzielenie przeżycia (ang. *survival partition*) zostało zastosowane do kalkulacji odsetka pacjentów stosujących leczenie objawowe w każdym cyklu, tj. odsetek pacjentów w stanie PPS minus odsetek pacjentów w stanie PFS na kolejnej linii leczenia.

Należy mieć na uwadze, że ryzyko zgonu w czasie PFS jest wykorzystywane tylko do oszacowania odsetka pacjentów z progresją w danym cyklu. Odsetek nieżyjących pacjentów jest kalkulowany jako 1 minus OS, co pozwala uwzględnić zgony przed i po progresji.

Ryc. 4 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania odsetka pacjentów z leczeniem objawowym po wystąpieniu progresji z różnicy między PPS a PFS na kolejnej linii leczenia.



2.5 Dostępność danych

W tym rozdziale podsumowano dostępność danych dla ocenianych interwencji.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy klinicznej randomizowane badania kliniczne[15]:

- dla ibrutynibu:
  - 1 badanie porównujące ibrutynib z temsyrolimusem, RAY (Dreyling 2016, Hess 2017, Rule 2018);
- dla terapii standardowej:
  - 1 badanie dotyczące porównania temsorylimusu z terapią standardową, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z ibrutynibem (Hess 2009)[8];
  - 1 badanie dotyczące porównania bendamustyny z rytuksymabem w porównaniu z fludarabiną z rytuksymabem (Rummel 2016[32])

Odnalezione badania pozwalają na wykonanie porównania pośredniego ibrutynibu z terapią standardową poprzez wspólną interwencję – temsyrolimus. Odnalezione badanie Rummel 2016, dotyczące skuteczności bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem pozwoliło jedynie na jakościowe porównanie z ibrutynibem. Szczegóły wyszukiwania przedstawiono w analizie klinicznej.[15]

W celu zbadania heterogeniczności badań i oceny wpływu tej heterogeniczności na wyniki porównania pośredniego przeanalizowano metodykę badań RAY i Hess 2009.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania wydają się zbliżone. Odsetek pacjentów z ≥3 wcześniejszymi liniami leczenia, odsetek z III, IV stopniem jest zbliżony. Mediana wieku jest zbliżona w badaniu RAY i badaniu Hess 2009. Nie zidentyfikowano znaczących różnic w rokowaniu pacjentów pomiędzy badaniem RAY a Hess 2009.

Schemat dawkowania temsyrolimusu nie różnił się pomiędzy badaniami. Szczegóły dotyczące metodyki badań RAY i Hess 2009 przedstawiono w analizie klinicznej.[15]

2.6 Prawdopodobieństwo zdarzeń

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach (RAY, Hess 2009) było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. W obu badaniach ten punkt końcowy oceniany był przez niezależną komisję. W badaniu RAY kryterium progresji choroby określano na podstawie wytycznych *Cheson 2007*[16], natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie *Cheson 1999*[17]. Przeżycie wolne od progresji, oceniane przez badaczy, stanowiło jeden z drugorzędowych punktów końcowych badania Hess 2009.

Drugorzędowe punkty końcowe w obu badaniach włączonych do przeglądu to ocena częstości odpowiedzi (ang. *overall/objective response rate*, ORR) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survivall*, OS). Ocena częstości odpowiedzi definiowana jest jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. *partial response*, PR) w badaniu RAY oraz jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete*), całkowitej niepotwierdzonej (ang. *complete unconfirmed*) lub częściowej (ang. *partial*) odpowiedzi w badaniu Hess 2009. Kryteria odpowiedzi określano na podstawie odpowiednio *Cheson 2007* oraz *Cheson 1999*. Przeżycie całkowite definiowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

W modelu uwzględniono następujące dane kliniczne niezbędne do określenia czasu przebywania w stanach zdrowia wyróżnionych w modelu:

- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- przeżycie całkowite;
- ryzyko zgonu w okresie wolnym od progresji;
- przeżycie wolne od progresji (PFS) dla kolejnej linii leczenia;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową;
- odsetek pacjentów, który rozpocznie kolejną linię leczenia.

W rozdziale tym opisano źródła danych, przyjęte wartości i założenia dla wymienionych wyżej parametrów. Podsumowanie założeń zamieszczono w Tab. 4

Tab. 4 Podsumowanie założeń dotyczących klinicznych danych wejściowych.

Stan zdrowia	Parametr wejściowy	Sposób wykorzystania parametru w modelu	Ibrutinib	Komparatory	Alternatywne założenie	Uzasadnienie
PFS	PFS	PFS zostało wykorzystane w modelu do określenia czasu przebywania pacjentów w stanie wolnym od progresji	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym	Iloraz ryzyk (HR) uzyskany poprzez wykonanie porównania pośredniego między ibrutynibem a terapią standardową przez temsyrolimus	Krzywa ekstrapolowana dla ibrutynibu zgodnie z rozkładem Weibulla	Rozkład wykładniczy jest akceptowany do modelowania w chorobach nowotworowych oraz zapewnia konserwatywne oszacowanie względem odległych wyników. Nie zidentyfikowano znaczącej heterogeniczności pomiędzy badaniami Hess 2009 i RAY, co umożliwia wykonanie porównania pośredniego.
	Czas na leczeniu	Do określenia kosztu terapii	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym na podstawie mediany czasu na leczeniu w badaniu RAY	Zgodnie z PFS lub do maksymalnego czasu leczenia dla schematów chemioterapii	Leczenie ibrutynibem do wystąpienia progresji	Terapia ibrutynibem powinna trwać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności co jest zgodne z kryteriami badania RAY.
	Ryzyko zgonu podczas PFS	Wykorzystano by pacjenci, którzy zmarli przed wystąpieniem progresji nie zostali uwzględnieni w stanie po progresji w kolejnych cyklach modelu	Stały hazard został oszacowany na podstawie danych z ramienia ibrutynibu badania RAY Ryzyko dla komparatora takie samo jak dla ibrutynibu		Brak	W badaniu Hess 2009 nie zamieszczono informacji o liczbie zgonów w czasie wolnym od progresji

Stan zdrowia	Parametr wejściowy	Sposób wykorzystania parametru w modelu	Ibrutinib	Komparatory	Alternatywne założenie	Uzasadnienie
PPS	PPS	Wykorzystano do określenia czasu od progresji do zgonu. PPS uzyskano z różnicy między OS a PFS	OS modelowano zgodnie z rozkładem log-normalnym	HR terapii standardowej vs ibrutynib na podstawie wyników porównania pośredniego	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym	Rozkład log-normalny cechuje się najlepszą jakością dopasowania mierzoną kryteriami AIC i BIC
	% otrzymujących kolejne leczenie	Prawdopodobieństwo stosowania kolejnej linii leczenia po ibrutynibie lub komparatorze wykorzystano do uwzględnienia sposobu postępowania z pacjentem po progresji	Zgodnie z wynikami badania RAY	Odsetek dla komparatora jak w ramieniu temsyrolimusu badania RAY.	Brak	Badanie RAY uznano za najbardziej wiarygodne do oceny odsetka pacjentów wymagających kolejnej linii leczenia po ibrutynibie i komparatorze. Nie zidentyfikowano danych lepszej jakości.
	PFS dla kolejnej linii leczenia	Wykorzystano do oceny czasu pozostawania na kolejnej linii leczenia	Założono, że PFS kolejnej linii leczenia będzie takie samo jak PFS dla terapii standardowej z badania Hess 2009.[8]		Brak	Dane dla terapii standardowej zapewniają wyniki odpowiadające złożonej strukturze kolejnej linii leczenia. Nie zidentyfikowano danych lepszej jakości

2.6.1 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla ibrutynibu zostało określone na podstawie danych z badania RAY.[4, 18] Wyniki z najdłuższego okresu obserwacyjnego nie pozwalają na określenie przebiegu pełnej krzywej PFS. W momencie analizy danych pewien odsetek pacjentów z badania nie doświadczył progresji. Do modelowania wszystkich pacjentów z modelowanej kohorty niezbędna była ekstrapolacja danych. Jest to często stosowana technika z uwagi na relatywnie krótki okres obserwacyjny badań klinicznych w porównaniu do długich horyzontów analiz ekonomicznych. Metodę ekstrapolacji szczegółowo opisano w kolejnym rozdziale.

Dodatkowe parametry dotyczące okresu bez progresji choroby to odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz ryzyko zgonu w okresie przed progresją choroby.

2.6.1.1 PFS

Do danych dla PFS pacjentów z ramienia ibrutynibu badania RAY dopasowano krzywe parametryczne o rozkładzie wykładniczym, Weibulla, log-normalnym, Gompertza oraz log-logistycznym. Metodę dopasowania krzywych opisano w aneksie 7.6. Jakość dopasowania została oceniona na podstawie kryteriów statystycznych:

- kryterium informacyjnego Akaikego (AIC, ang. *Akaike information criteria*);
- bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, ang. *Bayesian information criteria*).

Obie metody statystycznej oceny (AIC, BIC) są polecane w wytycznych *Decision Support Unit* w procesie oceny stopnia dopasowania krzywych parametrycznych. Im mniejsza wartość parametru AIC i BIC tym dopasowanie krzywej do danych jest lepsze. Ponadto w ocenie stopnia dopasowania krzywej do danych brano pod uwagę ocenę wizualną zbieżności ekstrapolowanej krzywej z krzywą empiryczną oraz kliniczne prawdopodobieństwo przebiegu ekstrapolowanej krzywej w końcowym okresie horyzontu czasowego analizy.

Kryteria statystyczne AIC i BIC wskazują, że rozkład wykładniczy jest najlepiej dopasowany do danych dla PFS (Tab. 5). Aczkolwiek wartości AIC i BIC dla innych rozkładów są zbliżone.

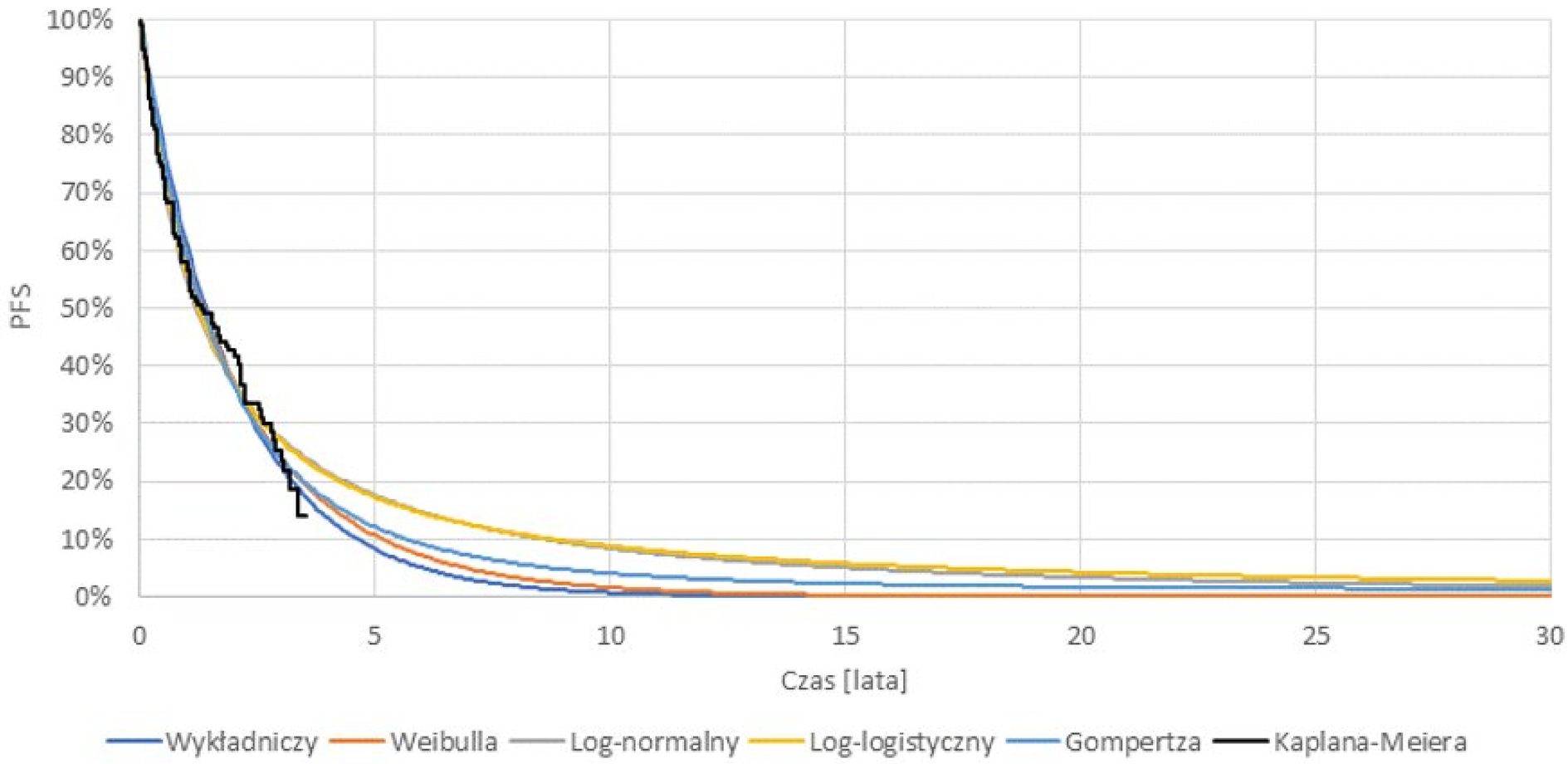
Wizualna ocena przebiegu krzywych wykazała, że przy wyborze rozkładu log-normalnego i log-logistycznego po 10 latach od rozpoczęcia terapii znaczący odsetek pacjentów (10%) na ibrutynibie nie doświadczy progresji (Ryc. 5). Taka sytuacja wydaje się klinicznie mało prawdopodobna. Krzywe o rozkładzie Weibulla i wykładniczym dają wyniki bardziej konserwatywne a jednocześnie z bardziej prawdopodobnym klinicznie przebiegiem w dalszym horyzoncie czasowym. Z uwagi na to, że AIC jest podobne dla rozkładu Weibulla i wykładniczego, jednak BIC jest mniejsze dla rozkładu wykładniczego w **analizie podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy**. Przyjęty rozkład jest klinicznie prawdopodobny i najbardziej konserwatywny.

Analiza zgodnie z rozkładem Weibulla (drugim w kolejności pod względem jakości dopasowania) stanowiła scenariusz **analizy wrażliwości**.

Tab. 5 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania RAY.[18]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ryc. 5 Ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu na podstawie danych z badania RAY.[18]



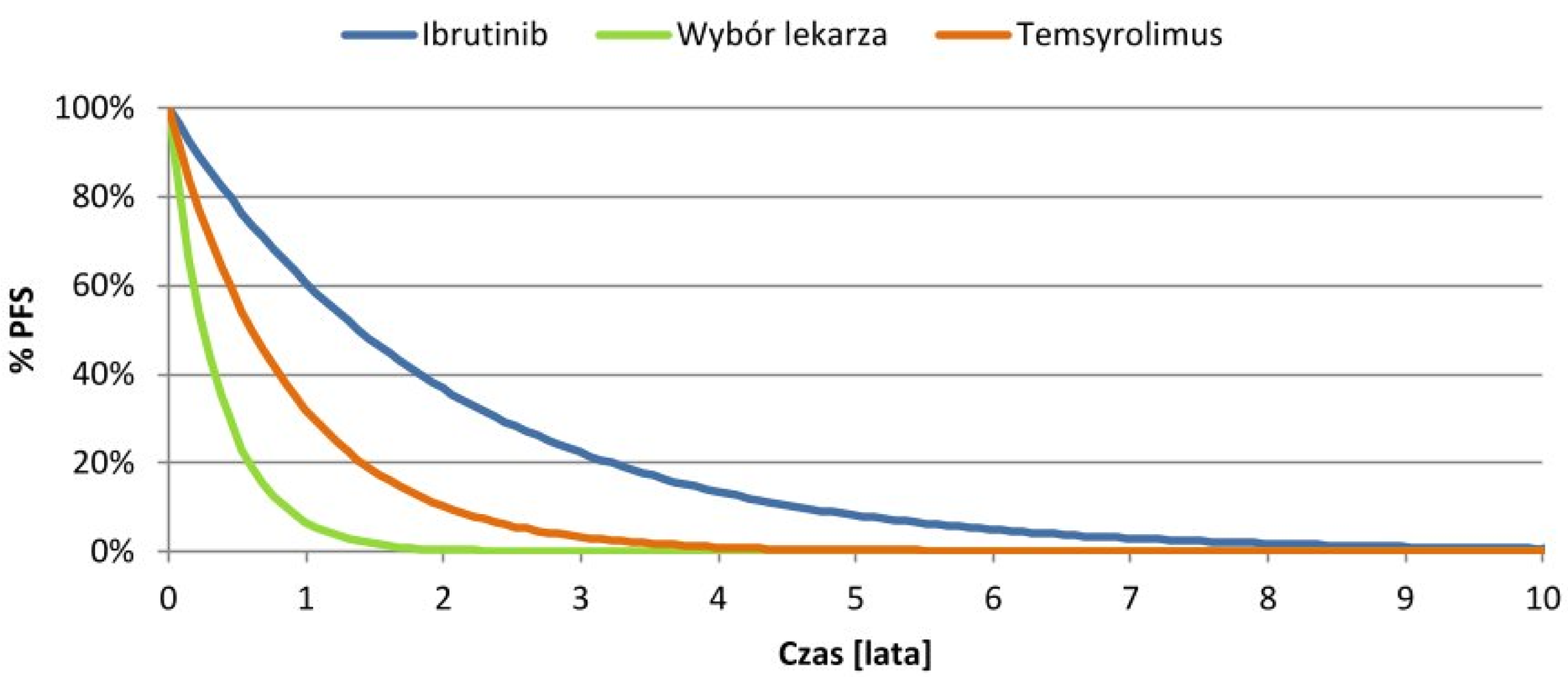
PFS komparatora określono poprzez oszacowanie ryzyka względnego (HR, ang. *hazard ratio*) między ibrutynibem a komparatorem i zastosowanie go do krzywej parametrycznej przyjętej w analizie dla ibrutynibu. Wartość oszacowanego HR pochodziła z porównania pośredniego. Szczegóły porównania pośredniego zamieszczono w aneksie 7.7.

Tab. 6 Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji dla porównania ibrutynibu z terapią standardową i temsyrolimusem.

Komparator	HR (95%CI)	Źródło
Terapia standardowa	0,18 (0,10-0,30)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY i Hess 2009)
Temsyrolimus*	0,45 (0,35-0,60)	Porównanie bezpośrednie z badania RAY

* Uwaga: dane dla temsyrolimusu z badania RAY zamieszczono poglądowo

Ryc. 6 Ekstrapolowana krzywa parametryczna dla PFS w modelu.



Uwaga: krzywą dla temsyrolimusu z badania RAY zamieszczono poglądowo

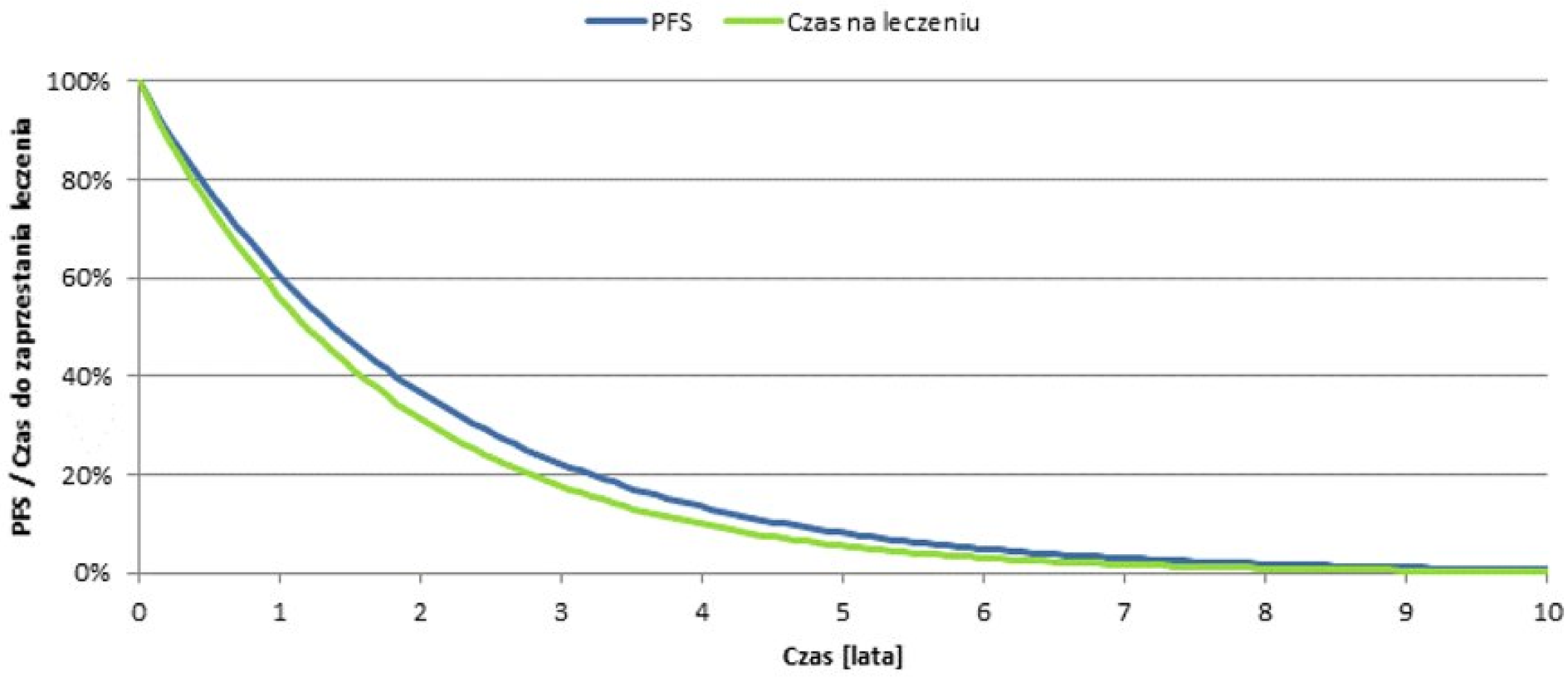
2.6.1.2 Czas trwania leczenia

Terapia komparatorem trwała do wystąpienia progresji, zgonu lub osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia. Maksymalny czas leczenia komparatorem określono na podstawie opisów schematów chemioterapii uwzględnionych w terapii standardowej na 24 tygodnie.

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego (rozdz. 7.5) terapia ibrutynibem powinna trwać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z ChPL. W badaniu RAY czas trwania terapii zdefiniowano w ten sam sposób, zatem czas trwania leczenia ibrutynibem w programie lekowym można modelować na podstawie danych z tego badania. W badaniu RAY wśród pacjentów przerywających terapię u 82% pacjentów przyczyną była progresja lub zgon, u 11% działania niepożądane, natomiast u 9% inne przyczyny. Mediana czasu trwania terapii w badaniu wyniosła 14,4 miesiąca. Ze względu na fakt, że jest to jedyny dostępny parametr dotyczący czasu trwania leczenia w badaniu, czas trwania leczenia w modelu określono zgodnie z rozkładem wykładniczym.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto czas trwania leczenia zgodny z krzywą PFS.

Ryc. 7 Zestawienie krzywej PFS i czasu na leczeniu przyjętych w analizie podstawowej



2.6.1.3 Ryzyko zgonu podczas PFS (w celu kalkulacji występowania progresji)

Występowanie progresji było śledzone w modelu w celu monitorowania:

- zmiany użyteczności stanu zdrowia
- przejścia na kolejną linię leczenia;
- PFS na kolejnej linii leczenia;
- PPS na leczeniu objawowym (BSC).

Struktura modelu dopuszcza możliwość przejść ze stanu PFS do zgonu. Wykorzystano informację o ryzyku zgonu w PFS do oszacowania występowania progresji. Występowanie progresji określono korzystając z poniższej formuły:

$$PFS_{T(n-1)} - PFS_{T(n)} - \text{Zgon podczas } PFS_{T(n-1)}$$

W modelu ryzyko zgonu podczas PFS było stałe w czasie. Ryzyko zostało oszacowane na podstawie danych z badania RAY. [redacted] W badaniu Hess 2009 nie odnaleziono informacji o ryzyku zgonu przed wystąpieniem progresji, tym samym nie było możliwe określenie tego ryzyka dla terapii standardowej. Stąd też wartość ryzyka w ramieniu komparatora przyjęto na takim samym poziomie jak w ramieniu ibrutynibu. Podobnie jak terapia standardowa, terapia temsyrolimusem charakteryzuje się mniejszą skutecznością leczenia względem ibrutynibu.

Tab. 7 Ryzyko zgonu przed wystąpieniem progresji.[19]

Terapia	Ryzyko zgonu przed wystąpieniem progresji (na cykl)	Uwaga
Ibrutynib	[redacted]	Źródło: badanie RAY
Temsyrolimus	[redacted]	Źródło: badanie RAY

Terapia standardowa		[redacted]	Jak ibrutynib w scenariuszu podstawowym z uwagi na brak takich danych z publikacji Hess 2009

Ryzyko zgonu podczas PFS pozwoliło oszacować częstość występowania zgonu przed progresją choroby i nie było wykorzystywane w szacowaniu OS. Przeżycie całkowite było modelowane bezpośrednio z krzywej.

2.6.1.4 Odpowiedź na leczenie

W stanie zdrowia przed progresją znajdują się pacjenci:

- z odpowiedzią na leczenie:
  - z odpowiedzią całkowitą (CR);
  - z odpowiedzią częściową (PR);
- bez odpowiedzi na leczenie (NR/SD).

Zgodnie z wynikami ankiety zużycie zasobów różni się w zależności od wystąpienia odpowiedzi i jej poziomu. Zamieszczone odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie z badań pozwalają na zróżnicowanie kosztów.

Tab. 8 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Interwencja	Odsetek z odpowiedzią na leczenie (ogółem)	Odsetek z odpowiedzią całkowitą	Odsetek z odpowiedzią częściową	Odsetek pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	Źródło
Ibrutynib	80%	24%	56%	20%	RAY
Terapia standardowa	6%*	3%†	3%	94%	obliczenia na podstawie wartości odsetków dla ibrutynibu z badania RAY oraz wartości OR z porównania pośredniego między ibrutynibem (RAY) a terapią standardową (Hess 2009)

* na podstawie wartości dla ibrutynibu i OR z porównania pośredniego między ibrutynibem a terapią standardową wynoszącego 61,00; † na podstawie wartości dla ibrutynibu i OR z porównania pośredniego między ibrutynibem a terapią standardową wynoszącego 10,24

2.6.2 Przeżycie po progresji

Zazwyczaj w modelowaniu uwzględnia się OS wyznaczone bezpośrednio na podstawie danych z badania klinicznego RAY wraz z parametryczną ekstrapolacją danych poza horyzont badania. Przy takim rozwiązaniu PPS jest wyznaczone jako różnica między OS a PFS. Konieczność wykonania ekstrapolacji danych występuje prawie zawsze w

przypadku badań klinicznych, co wynika z ograniczonego czasu obserwacji pacjentów w badaniu.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w ramieniu ibrutynibu badania RAY została ekstrapolowana poza horyzont badania poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Takie podejście pozwala na projekcję OS na odległy horyzont czasowy bezpośrednio na podstawie danych z badania. Zapewnia to zgodność oszacowanego OS z obserwowanym oraz pozwala na odzwierciedlenie obserwowanego trendu zmiany OS poprzez dopasowanie odpowiedniego rozkładu ekstrapolowanej krzywej parametrycznej. Informacja o przeżyciu po progresji uzyskiwana jest poprzez odjęcie PFS od OS.

Krzywa OS dla komparatora została określona na podstawie wartości HR między ibrutynibem a terapią standardową. Szczegółowo dane o OS dla ibrutynibu i terapii standardowej opisano w kolejnym rozdziale.

2.6.2.1 Przeżycie całkowite

W scenariuszu podstawowym krzywa Kaplana-Meiera dla OS została ekstrapolowana tą samą metodą jak krzywa PFS.

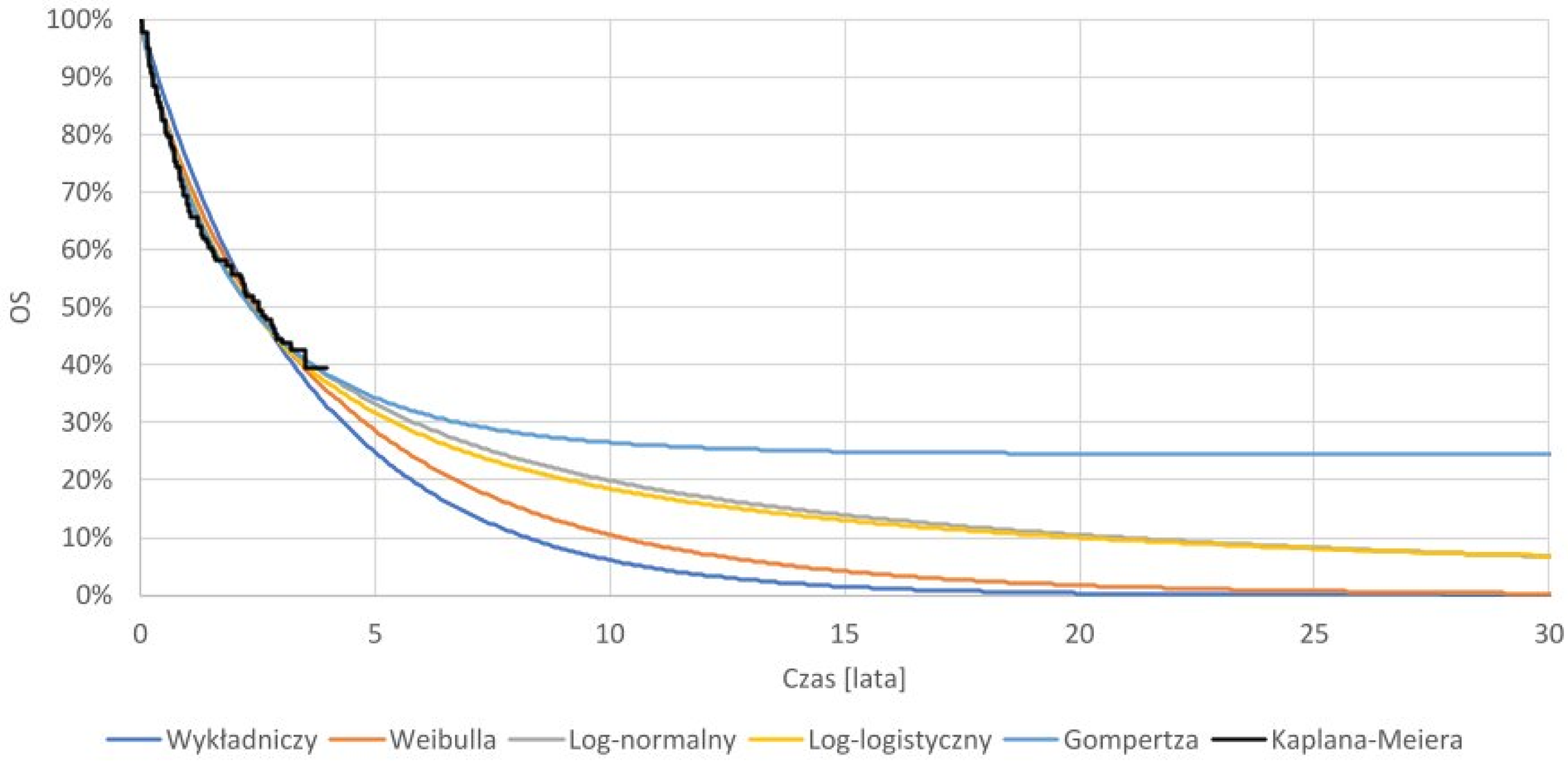
Kryteria statystyczne AIC i BIC wskazują, że rozkład log-normalny jest najlepiej dopasowany do danych dla OS (Tab. 9). Ocena wizualna wskazuje na dobre dopasowanie wszystkich krzywych do danych w horyzoncie trwania badania.

Analiza odległego przebiegu krzywych parametrycznych wykazała, że krzywa Gompertza stabilizuje się po 10 latach, co jest niewiarygodne klinicznie. Spośród pozostałych rozkładów brak jest podstaw do zakwestionowania ich wiarygodności klinicznej. W konsekwencji wyboru krzywych dokonano w oparciu o parametry AIC i BIC. **W analizie podstawowej uwzględniono krzywą log-normalną jako krzywą o najniższych wartościach AIC i BIC. W analizie wrażliwości testowano konserwatywny wariant uwzgledniający krzywą wykładniczą**.

Tab. 9 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) na podstawie danych z badania RAY.[18]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ryc. 8 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla ibrutynibu na podstawie danych z badania RAY.[18]



Krzywa OS dla komparatora została wyznaczona na podstawie wartości HR z porównania pośredniego między ibrutynibem a terapią standardową. W tabeli (Tab. 10) zamieszczono cztery wyniki porównania pośredniego między ibrutynibem a terapią standardową. Różnią się one:

- datą odcięcia dla danych z publikacji Hess 2009,
- uwzględnieniem korekty efektu *cross-over* w badaniu RAY.

Z uwagi na dłuższy czas obserwacji w analizie podstawowej wykorzystano wynik porównania pośredniego dla najdłuższej dostępnej obserwacji z badania RAY i Hess 2009.

W badaniu RAY dopuszczalny był *cross-over* w ramieniu temsyrolimusu w przypadku wystąpienia progresji choroby, co skutkuje zawyżeniem krzywej OS dla tego ramienia względem realnej krzywej w przypadku braku dostępu do ibrutynibu (a więc sytuacji zgodnej z aktualną sytuacją refundacyjną w Polsce). *Cross-over* wystąpił u 42 (30%) pacjentów leczonych temsyrolimusem spośród 126 (89%), u których wystąpiła progresja. W konsekwencji przeprowadzono analizę w oparciu o dane dla pojedynczych pacjentów z badania RAY mające na celu estymację wartości HR dla OS w przypadku gdyby *cross-over* nie był dopuszczalny. Szczegóły dotyczące metodyki przeprowadzonej korekty przedstawiono w rozdz. 7.8.

W analizie podstawowej przyjęto podejście konserwatywne, tj. HR bez uwzględnienia korekty efektu *cross-over*. **W analizie wrażliwości uwzględniono HR dla OS z uwzględnieniem korekty efektu *cross-over* dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania RAY i Hess 2009**.

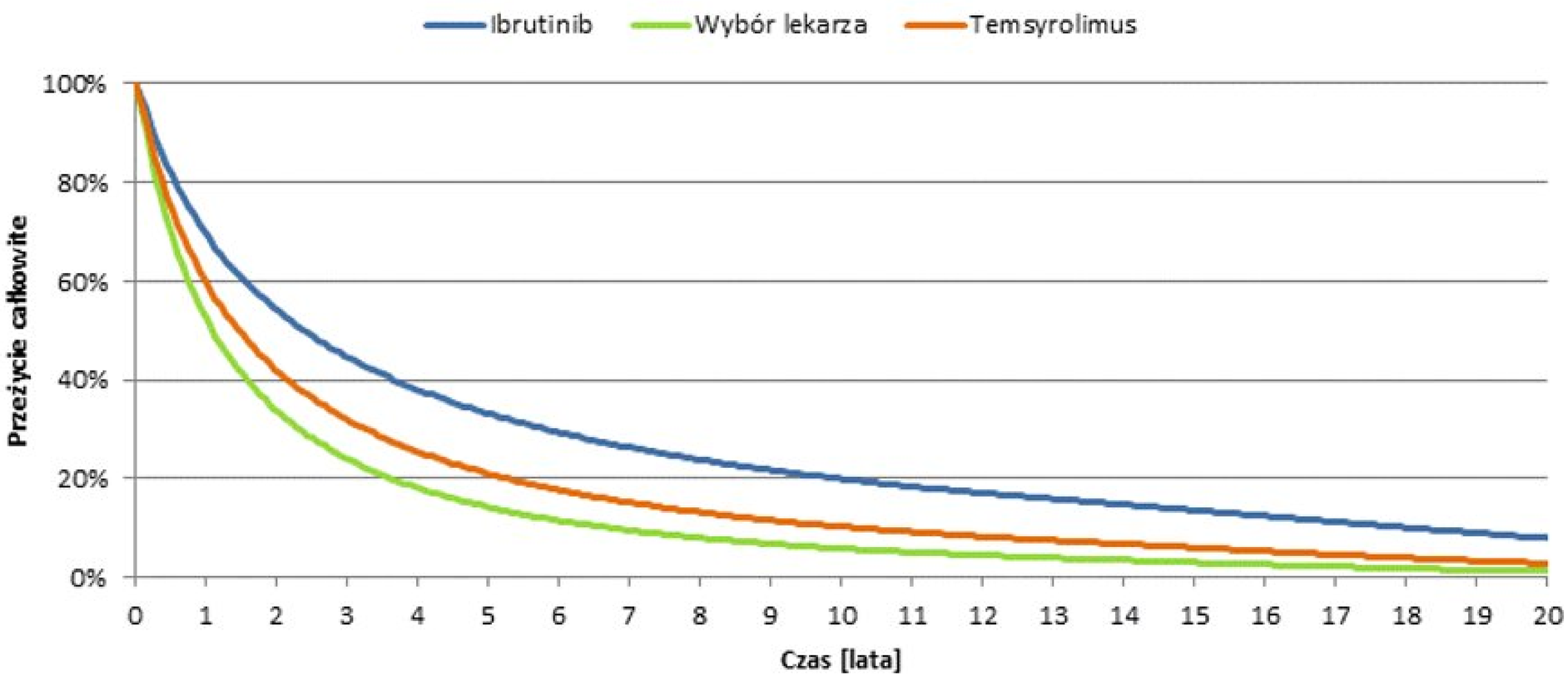
Tab. 10 Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynibu z temsyrolimusem i terapią standardową.

Komparator	HR (95%CI)	Źródło
Bez uwzględnienia korekty efektu *cross-over*		
Terapia standardowa	0,57 (0,31-1,04)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg danych dla mediany obserwacji 20 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 19.07.2007).
Terapia standardowa	0,59 (0,34; 1,04)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg. danych dla mediany obserwacji 38,7 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 01.02.2008). Wykorzystano w ramach scenariusza podstawowego.
Temsyrolimus*	0,74 (0,54; 1,02)	Porównanie bezpośrednie bez korekty efektu *cross-over* w badaniu RAY
Z uwzględnieniem korekty efektu *cross-over*		
Terapia standardowa	0,55 (0,29-1,03)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg danych dla mediany obserwacji 20 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 19.07.2007).
Terapia standardowa	0,57 (0,32; 1,02)	Porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową (badanie RAY wg. danych dla mediany obserwacji 38,7 mies. i Hess 2009 wg danych na dzień 01.02.2008). Wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.
Temsyrolimus*	0,71 (0,50; 1,01)	Porównanie bezpośrednie z korektą efektu *cross-over* w oparciu o wyniki badania RAY

* Uwaga: wyniki dla temsyrolimusu zamieszczono poglądowo

Krzywą OS z modelu dla ibrutynibu i terapii standardowej zamieszczono na Ryc. 9.

Ryc. 9 Krzywe przeżycia całkowitego wykorzystane w modelu.



Krzywą dla temsyrolimusu z badania RAY przedstawiono poglądowo

2.6.2.2 Kolejna linia leczenia

W modelu umożliwiono stosowanie kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii ibrutynibem lub komparatorem. Kolejna linia terapii ma bezpośredni wpływ na przypisane koszty leczenia i użyteczność (PFS), jednak z powodu braku odpowiednich danych nie wpływa bezpośrednio na przeżycie całkowite pacjentów w modelu. Model pozwala na wyłączenie możliwości stosowania kolejnej linii leczenia. U wszystkich pacjentów po progresji choroby uwzględniono wówczas zastosowanie leczenia objawowego. W celu uproszczenia obliczeń uwzględniono tylko jedną kolejną linię.

Zastosowanie kolejnej linii leczenia oraz stosowany schemat zależą m.in. od typu wcześniejszej terapii, statusu odpowiedzi na poprzednią terapię. Wieloczynnikowość decyzji o wyborze schematu kolejnej linii leczenia spowodowała, że do określenia schematów wykorzystywanych w ramach kolejnej linii leczenia wykorzystano dane z badania obserwacyjnego EPIC MCL.[10]

2.6.2.2.1 Prawdopodobieństwo otrzymania kolejnej linii leczenia

W praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii będą mieli zastosowaną kolejną linię leczenia, np. niektórzy pacjenci mogą być już w słabej kondycji fizycznej uniemożliwiającej aktywne leczenie. W badaniu RAY zebrano informacje o odsetku pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu badanej terapii. Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia w ramieniu ibrutynibu wyniósł 83,1%, natomiast w ramieniu temsyrolimusu wyniósł 92,4% (Tab. 11).

Tab. 11 Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia.

Lek	Odsetek pacjentów z kolejną linią leczenia	Źródło
Ibrutynib	83,1%	Badanie RAY
Terapia standardowa	92,4%	Jak dla temsyrolimusu
Temsyrolimus	92,4%	Badanie RAY

Pacjenci nie korzystający z kolejnej linii leczenia będą objęci w modelu leczeniem objawowym (BSC).

2.6.2.2.2 Struktura kolejnej linii leczenia

Schematy najczęściej stosowane w kolejnej linii leczenia określono na podstawie danych z badania EPIC MCL.[10]

[redacted]

[redacted]

2.6.2.2.3 Przeżycie wolne od progresji na kolejnej linii leczenia

Podobnie jak dla wcześniejszej linii leczenia na kolejnej linii leczenia pacjenci byli narażeni na wystąpienie progresji. Czas do progresji na kolejnej linii leczenia został oszacowany na podstawie danych z badania Hess 2009 dla ramienia z terapią standardową (określoną w badaniu jako „wybór lekarza"). Uwzględnienie wprost danych z tego badania do modelowania PFS na kolejnej linii leczenia jest zasadne jako, że mediana liczby wcześniejszych linii terapii w badaniu Hess 2009 jest wyższa niż w badaniu RAY.

Każda kohorta nowych pacjentów z progresją, która rozpoczynała kolejną linię leczenia (dla każdego cyklu modelu) była monitorowana pod kątem czasu trwania PFS oraz czasu leczenia. Pacjenci pozostawali na leczeniu kolejną linią do momentu progresji, zgonu lub osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia. Czas trwania leczenia kolejną linią miał wpływ na koszty leków, natomiast nie wpływał na efekty leczenia. W przypadku wystąpienia progresji lub osiągniecia maksymalnego czasu leczenia założono, że pacjenci otrzymują leczenie objawowe do końca horyzontu analizy.

- Założono, że zastosowanie kolejnej linii leczenia zamiast BSC nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów. Stąd też pacjenci stosujący BSC zamiast kolejnej linii leczenia żyją tyle samo co pacjenci na kolejnej linii leczenia. Różnica pomiędzy tymi grupami to dodatkowe QALY związane z okresem PFS na kolejnej linii leczenia. Założenie o braku wpływu kolejnej linii leczenia na przeżycie całkowite wynika z przyjętego typu modelu (*partitioned survival model*), w szczególności modelowania śmiertelności na podstawie krzywych OS dla porównywanych interwencji, które już uwzględniają, że część pacjentów stosuje kolejną linie leczenia, a pozostali stosują BSC.

Krzywą dla PFS na kolejnej linii leczenia oszacowano na podstawie danych z ramienia terapii standardowej badania Hess 2009. Metodyka ekstrapolacji krzywej z badania była

taka sama jak w przypadku krzywej PFS dla ibrutynibu. W analizie uwzględniono krzywą log-logistyczną ze względu na najniższe wartości kryteriów AIC i BIC.

Tab. 12 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z ramienia terapii standardowej badania Hess 2009.

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.2.2.4 Leczenie objawowe

Leczenie objawowe to regularne kontrolowanie stanu pacjenta, przetoczenia krwinek czerwonych i płytek, podawanie immunoglobulin, czynników G-CSF zgodnie z częstością określoną przez ekspertów klinicznych. Dane od ekspertów zostały zebrane poprzez ankietę.[55]

Leczenie objawowe jest rozpoczynane u pacjentów, u których nie zastosowano kolejnej linii leczenia lub po progresji na kolejnej linii leczenia i jest kontynuowane do zgonu pacjenta.

Przeżycie po progresji jest liczone jako różnica między odsetkiem pacjentów w stanie po progresji i w stanie PFS na kolejnej linii leczenia:

PPS-PFS na kolejnej linii leczenia.

2.6.2.3 Zgon

Odsetek zgonów był szacowany z poniższego wzoru:

Zgon = 1 – OS

W celu zapewnienia, że przeżycie na podstawie modelowanej krzywej OS nie przekracza przeżycia w populacji generalnej Polski w modelu zaimplementowano ryzyko zgonu występujące w populacji generalnej. W przypadku, gdy ryzyko na podstawie modelowanego OS było mniejsze niż ryzyko w populacji generalnej, model korzystał z ryzyka w populacji generalnej. Dane wprowadzone do modelu pochodziły z tablicy trwania życia z 2018 opublikowanej na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (patrz aneks 7.11).[88]

2.6.3 Działania niepożądane

Występujące działania niepożądane mają wpływ na koszty oraz użyteczność stanu zdrowia.

W obu publikacjach (RAY i Hess 2009) raportowano działania niepożądane występujące u ≥20% pacjentów. Wykorzystano te dane z uwagi na jednakowy warunek zbierania danych w obu badaniach. Dla wymienionych zdarzeń podano informację o odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4. Do analizy postanowiono włączyć wszystkie raportowane działania niepożądane 3 lub 4 stopnia występujące u więcej niż 1 pacjenta spośród działań niepożądanych raportowanych ogółem przez ≥20% pacjentów. Tym samym do analizy nie włączono zdarzeń raportowanych jedynie u pojedynczych pacjentów. Częstość tych zdarzeń wynosi <2%. Ich wpływ na wyniki analizy jest marginalny. Zdarzenia, których nie uwzględniono w modelu, to: gorączka i krwawienie z nosa (ibrutynib) oraz anoreksja, ból, kaszel i dreszcze (terapia standardowa). Ponadto w analizie uwzględniono działania niepożądane 3. lub 4. stopnia objęte monitorowaniem w badaniu ibrutynibu, tj. krwawienia oraz migotanie przedsionków.

Jeśli działanie niepożądane występujące w modelu nie było raportowane w badaniu dla danego komparatora, założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia wynosi 0%.

Ograniczeniem dla analizy częstości występowania działań niepożądanych jest brak danych odnośnie częstości występowania działań niepożądanych dla schematów stosowanych w Polsce. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających ocenę częstości tych zdarzeń. Niemniej jednak biorąc pod uwagę, że w Polsce stosowane są terapie wielolekowe, należy się spodziewać, że częstości występowania działań niepożądanych dla takich schematów będą wyższe niż przyjęte w analizie częstości dla monoterapii.

W konsekwencji, przyjęte podejście jest konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono występowania działań niepożądanych.

Tab. 13 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia.

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Ibrutynib	Terapia standardowa
Anemia	8,6%	17,0%
Biegunka	3,6%	0,0%
Zmęczenie/astenia*	5,0%	7,5%
Zakażenie górnych dróg oddechowych / infekcja	2,2%	3,8%
Leukopenia	NR	28,3%
Neutropenia	12,9%	26,4%
Duszność	NR	9,4%
Trombocytopenia	9,4%	35,8%
Krwawienie	9,0%	NR
Migotanie przedsionków	5,0%	NR
Źródło	RAY[4]	Hess 2009[8]

NR – nie raportowano; * W badaniu Hess 2009 raportowano astenię. Uznano, że astenia i zmęczenie mają zbliżone objawy a przez to koszty i użyteczności. Stąd też astenię i zmęczenie modelowano łącznie

2.6.4 Kluczowe założenia dotyczące klinicznych danych wejściowych

Ważne założenia wykonane na potrzeby analizy wymieniono poniżej:

- W modelowaniu PFS i OS dla komparatora założono, że krzywa ma ten sam kształt jak krzywa dla ibrutynibu. Krzywą dla komparatora określono poprzez wprowadzenie wartości HR między ibrutynibem a komparatorem.
- Założono, że kolejna linia leczenia wpływa na użyteczność stanu zdrowia, koszty, ale nie na przeżycie całkowite, gdyż śmiertelność w modelach typu *partitioned survival* modelowana jest na podstawie krzywych OS dla porównywanych interwencji, które już uwzględniają, że część pacjentów stosuje kolejną linię leczenia, a pozostali stosują BSC.
- Leczenie komparatorem trwało do osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia lub wcześniejszej progresji, lub zgonu pacjenta.
- OS w modelu nie może być większe niż występujące w populacji generalnej.
- Założono, że kolejna linia leczenia ma takie samo PFS bez względu na wcześniejsze leczenie. PFS dla kolejnej linii leczenia określono na podstawie PFS dla ramienia z terapią standardową (wprost z badania Hess 2009). Wykorzystano badanie Hess 2009 z uwagi na podobieństwo populacji z populacją badania ibrutynibu. Dodatkowo grupa z terapią standardową powinna odzwierciedlać dobrze zróżnicowanie decyzji terapeutycznych w grupie intensywnie wcześniej leczonej oraz wpływ tych decyzji na PFS. Ponadto w badaniu Hess 2009 krzywa PFS była prawie całkowita.
- Dla uproszczenia obliczeń założono, że pacjent może otrzymać jedną kolejną linię leczenia. W praktyce klinicznej może się zdarzyć tak, że pacjent będzie miał więcej

niż jedną kolejną linię leczenia. Uwzględnienie kolejnych linii leczenia miałoby marginalny wpływ na wyniki modelu.

2.7 Użyteczności

2.7.1 Użyteczności stanów zdrowia

W dokumentacji przekazanej przez wnioskodawcę znajdowały się wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych zbieranych w trakcie badania RAY. W badaniu tym oceniano jakość życia pacjentów stosujących leczenie za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *EuroQol-5 Dimensions-5 Levels*). Dane w badaniu RAY były zbierane w momencie włączenia do badania, co 3 tygodnie do. 21 tygodnia, co 9 tygodni do 57. tygodnia a następnie co 24 tygodnie. Kwestionariusz na wejściu do badania wypełniło 250 pacjentów (w tym 130 leczonych ibrutynibem). Dane z badania RAY analizowano poprzez oszacowanie:

- użyteczności na wejściu do modelu;
- wpływu stosowanego leczenia na użyteczność stanu zdrowia podczas PFS.

W analizie uwzględniono wartości użyteczności dla polskich norm, które zostały opracowane przez Zamawiającego na potrzeby niniejszej analizy na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania RAY w oparciu o publikację Golicki 2019[20].

Użyteczność na wejściu do modelu została oszacowana na podstawie danych z obu ramion badania RAY z uwagi na występującą randomizację grup pacjentów. Użyteczność na wejściu do modelu to użyteczność zmierzona przed rozpoczęciem przez pacjentów ocenianych terapii. [redacted]

W badaniu RAY zarejestrowano zmniejszenie użyteczności w grupie pacjentów stosujących temsyrolimus wynoszące 0,026 (istotne statystycznie) oraz zwiększenie użyteczności w grupie pacjentów stosujących ibrutynib wynoszące 0,016 (nieistotne statystycznie).

[redacted]

Zgodnie z wynikami badania RAY różnica w użytecznościach stanów zdrowia przed progresją i po progresji wyniosła 0,100. [redacted] Dane z badania RAY dotyczące użyteczności stanu zdrowia po progresji są obarczone niepewnością ze względu na małą liczbę pomiarów oraz *cross-*

over, który miał miejsce u części pacjentów leczonych temsyrolimusem (tacy pacjenci w kolejnej linii stosowali wpływający pozytywnie na jakość życia ibrutynib, co nie jest dopuszczalne w ramieniu komparatora w ramach refundowanego leczenia w Polsce).

Nie uwzględniono danych z badania RAY dla spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych. Dane w badaniu były zbierane w regularnych odstępach czasu, niekoniecznie w punktach czasowych, w których wystąpiły działania niepożądane. Stąd też wpływ działań niepożądanych mógł nie zostać w pełni zarejestrowany w postaci zmiany EQ-5D.

Szczegóły analiz EQ-5D z badania RAY opisano w aneksie 7.10.

Wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z MCL. Metodykę przeglądu opisano w aneksie 7.2.

Z uwagi na brak poszukiwanych wartości użyteczności dla populacji pacjentów z MCL podjęto decyzję o poszukiwaniu wartości użyteczności na podstawie innych badań o podobnej populacji pacjentów. Brano pod uwagę badania w chłoniakach nieziarniczych będącego wskazaniem szerszym niż MCL. Poszukiwano badań raportujących użyteczność dla stanu PFS i stanu po progresji. Zaplanowano wybranie użyteczności z populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce i przebiegu nowotworu. Opisane kryteria populacji chłoniaka nieziarniczego spełniły cztery badania: Doorduijn 2005[21] (nowo rozpoznany agresywny chłoniak nieziarniczy), Beusterien 2010[22] (przewlekła białaczka limfocytowa, CLL), Tolley 2013[23] (CLL) i Kosmas 2015[24] (CLL).

W badaniu Doorduijn 2005 analizowano wpływ stosowania chemioterapii na jakość życia pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. Badanie przeprowadzono wśród 132 pacjentów z Holandii uczestniczących w randomizowanym badaniu klinicznym. Użyteczności zostały wyznaczone z zastosowaniem kwestionariusz EQ-5D. Poniżej w tabeli zamieszczono wyniki przedstawione w tej publikacji (Tab. 14).

Tab. 14 Zmiana użyteczności po wystąpieniu progresji na podstawie zidentyfikowanego badania w populacji z chłoniakiem nieziarniczym raportująca wyniki mierzone metodą EQ-5D.

Badanie	Populacja	N	Opis stanu	Wartość z publikacji	Średnia dla stanu przed progresją	Zmiana względem stanu sprzed progresji
Doorduijn 2005	Nowo rozpoznany agresywny chłoniak nieziarniczy	44	0-1 aaPI: PFS w 3 miesiącu	0,81	0,80	-
		41	0-1 aaPI: PFS w 6 miesiącu	0,81		
		31	0-1 aaPI: PFS w 10 miesiącu	0,78		
		26	0-1 aaPI: PFS w 18 miesiącu	0,8		
		13	0-1 aaPI: progresja	0,5	-	-37,6%
		39	2-3 aaPI: PFS w 3 miesiącu	0,67	0,62	-
		27	2-3 aaPI: PFS w 6 miesiącu	0,61		
		23	2-3 aaPI: PFS w 10 miesiącu	0,58		
		20	2-3 aaPI: PFS w 18 miesiącu	0,58		
		13	2-3 aaPI: progresja	0,4	-	-35,4%
Średnia ważona udziałem pacjentów z 0-1 aaPI i 2-3 aaPI						-36,6%

aaPI - *age-adjusted International Prognostic Index*

Celem badania Kosmas 2015 przeprowadzonego wśród 100 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii było wyznaczenie wartości użyteczności związanych z CLL, wykorzystując w tym celu metodę handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*). W ramach przeglądu literatury i wywiadu przeprowadzonego wśród pacjentów wyróżniono dziewięć stanów zdrowia opisujących leczenie CLL w II linii. W tabelach poniżej zamieszczono wyniki tego badania dla stanów uwzględnionych w niniejszej analizie (Tab. 15, Tab. 16).

Tab. 15 Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Kosmas 2015

Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SDev
100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	TTO	PFS – brak terapii	0,82 (0,78–0,85)	0,17
		PFS – I linia leczenia (podanie dożylne)	0,67 (0,63–0,71)	0,22
		PFS – I linia leczenia (podanie doustne)	0,71 (0,67–0,75)	0,20

Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SDev
		PFS – I linia leczenia oraz wymaga hospitalizacji co najmniej raz w trakcie każdego cyklu leczenia	0,55 (0,50–0,61)	0,26
		Progresja po I linii leczenia, brak terapii	0,66 (0,62–0,71)	0,22
		PFS – po II linii leczenia, brak terapii	0,71 (0,66–0,75)	0,23
		PFS – II linia leczenia	0,55 (0,50–0,60)	0,23
		Progresja po II linii leczenia	0,59 (0,55–0,64)	0,23
		Nasilenie objawów CLL po co najmniej trzech liniach leczenia	0,42 (0,37–0,47)	0,25

SDev – odchylenie standardowe

Tab. 16 Wartości użyteczności z badania Kosmas 2015 odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu

Stan zdrowia w modelu	Stan zdrowia w badaniu	Wartość użyteczności	Spadek użyteczności w związku z progresją	Wzrost użyteczności w związku z brakiem progresji w kolejnej linii leczenia
Stan wolny od progresji	PFS – II linia leczenia	0,55	–	–
Stan po progresji	Progresja po II linii leczenia	0,59	+7,2%	–
Stan bez progresji w kolejnej linii leczenia	bd	bd	–	bd

W ramach badania Tolley 2013 wyznaczono wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z CLL. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano metodę TTO. Badanie przeprowadzono wśród 110 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Publikacja, przedstawia także wartości użyteczności dla AE związanych z leczeniem CLL (Tab. 17, Tab. 18).

Tab. 17 Wartości użyteczności z badania Tolley 2013

Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SDev
110 osób z populacji ogólnej	TTO	Stan przed rozpoczęciem nowej terapii	0,549 (0,506–0,592)	0,231
		PFS – odpowiedź na leczenie	0,671 (0,627–0,715)	0,236

Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SDev
Wielkiej Brytanii		PFS – odpowiedź na leczenie + małopłytkowość	0,563 (0,400–0,750)	0,108
		PFS – odpowiedź na leczenie + neutropenia bez infekcji	0,508 (0,464–0,551)	0,163
		PFS – odpowiedź na leczenie + ciężka infekcja	0,476 (0,432–0,519)	0,195
		PFS – brak odpowiedzi na leczenie	0,394 (0,353–0,435)	0,219
		PFS – brak odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja	0,333 (0,294–0,372)	0,061
		Progresja choroby	0,214 (0,180–0,247)	0,180

SDev – odchylenie standardowe

Tab. 18 Wartości użyteczności z badania Tolley 2013 odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu

Stan zdrowia w modelu	Stan zdrowia w badaniu	Wartość użyteczności	Spadek użyteczności w związku z progresją	Wzrost użyteczności w związku z brakiem progresji w kolejnej linii leczenia
Stan wolny od progresji	Stan przed rozpoczęciem nowej terapii	0,549	–	–
Stan po progresji	Progresja choroby	0,214	-61%	–
Stan bez progresji w kolejnej linii leczenia	bd	bd	–	bd

W badaniu Beusterien 2010 wyznaczono wartości użyteczności związane z leczeniem CLL oraz AE występującymi w trakcie leczenia. Badanie przeprowadzono wśród 89 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Użyteczność została wyznaczona metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*). Poniżej w tabeli zamieszczono wyniki przedstawione w tej publikacji (Tab. 19, Tab. 20).

Tab. 19 Wartości użyteczności z badania Beusterien 2010

Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SDev
89 osób z populacji	SG	Całkowita odpowiedź	0,91 (0,88–0,93)	0,11
		Częściowa odpowiedź	0,84 (0,81–0,87)	0,14

Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
		Stan	Średnia (CI 95%)	SDev
ogólnej Wielkiej Brytanii		Brak odpowiedzi	0,78 (0,75–0,87)	0,14
		Brak odpowiedzi + nudności (zdarzenie stopnia 1–2)	0,73 (0,69–0,76)	0,17
		Brak odpowiedzi + nudności/wymioty (zdarzenia stopnia 1–2)	0,73 (0,69–0,76)	0,16
		Brak odpowiedzi + biegunka (zdarzenie stopnia 1–2)	0,70 (0,66–0,74)	0,19
		Brak odpowiedzi + niedokrwistość (zdarzenie stopnia 3–4)	0,69 (0,65–0,72)	0,18
		Brak odpowiedzi + gorączka (zdarzenie stopnia 3–4)	0,67 (0,63–0,70)	0,17
		Brak odpowiedzi + zapalenie płuc (zdarzenie stopnia 3–4)	0,58 (0,54–0,620	0,19
		Progresja choroby	0,68 (0,64–0,72)	0,20
		II linia leczenia	0,71 (0,68–0,75)	0,17
		III linia leczenia	0,65 (0,60–0,69)	0,22

SDev – odchylenie standardowe

Tab. 20 Wartości użyteczności z badania Beusterien 2010 odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu

Stan zdrowia w modelu	Stan zdrowia w badaniu	Wartość użyteczności	Spadek użyteczności w związku z progresją	Wzrost użyteczności w związku z brakiem progresji w kolejnej linii leczenia
Stan wolny od progresji	Brak odpowiedzi	0,78	–	–
Stan po progresji	Progresja choroby	0,68	-12,8%	–
Stan bez progresji w kolejnej linii leczenia	II linia leczenia	0,71	–	+4,4%

W poniższej tabeli zestawiono wyniki zidentyfikowanych badań w zakresie procentowej zmiany użyteczności dla:

- stanu po progresji względem stanu wolnego od progresji,
- podstanu bez progresji w kolejnej linii leczenia względem stanu po progresji.

Tab. 21 Zestawienie użyteczności z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego

Badanie	Stan wolny od progresji	Stan po progresji	Stan bez progresji w kolejnej linii leczenia	Spadek użyteczności w związku z progresją	Wzrost użyteczności w związku z brakiem progresji w kolejnej linii leczenia
Doorduijn 2005	0,80 / 0,62	0,5 / 0,4	bd	-36,6%	bd
Beusterien 2010	0,78	0,68	0,71	-12,8%	+4,4%
Tolley 2013	0,549	0,214	bd	-61%	bd
Kosmas 2015	0,55	0,59	bd	+7,2%	bd

W badaniu Kosmas 2015 przyjęto, że pacjenci z progresją po II linii leczenia nie będą już poddawani aktywnemu leczeniu, dzięki czemu unikają zdarzeń niepożądanych jakie mogłyby pojawić się wraz z rozpoczęciem kolejnej linii leczenia, np. nudności. W rezultacie użyteczność stanu zdrowia u pacjentów z progresją po II linii leczenia jest wyższa niż pacjentów bez progresji na II linii. Ze względu na otrzymaną niewiarygodną relację pomiędzy tymi stanami zdecydowano się nie uwzględniać wyników tego badania w analizie.

W analizie podstawowej dla parametru wzrostu użyteczności w związku z brakiem progresji w kolejnej linii leczenia uwzględniono wyniki badania Beusterien 2010, jedynego badania, w którym taka wartość była raportowana. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne (względem wyniku badania RAY uwzględnionego w analizie podstawowej) wartości dla spadku użyteczności w związku z progresją na podstawie badań Beusterien 2010 (jedynego badania, na podstawie którego możliwe było określenie zarówno spadku użyteczności w związku z progresją jak i wzrostu użyteczności w związku z brakiem progresji w kolejnej linii leczenia) i Doorduijn 2005 (jedynego z odnalezionych badań, gdzie uwzględniono kwestionariusz EQ-5D).

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu zamieszczono w Tab. 22.

Tab. 22 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu dla scenariusza podstawowego.

Stan	Wartość (SE)	Zmiana użyteczności (SE)	Źródło
Bazowa wartość użyteczności	0,863	-	Dane niepublikowane z badania RAY
PFS na leczeniu ibrutynibem	0,889 (0,011)	+0,026 (0,010)	Dane niepublikowane z badania RAY
Po progresji	0,763	-0,100 (0,021)	Dane niepublikowane z badania RAY

Stan	Wartość (SE)	Zmiana użyteczności (SE)	Źródło
PFS na kolejnej linii leczenia	0,797	+0,033	+4,41% x (stan po progresji). Na podstawie Beusterien 2010

Tab. 23 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu – analiza wrażliwości – badanie Beusterien 2010

Stan	Wartość (SE)	Zmiana użyteczności (SE)	Źródło
Bazowa wartość użyteczności	0,863	-	Dane niepublikowane z badania RAY
PFS na leczeniu ibrutynibem	0,889	+0,026	Dane niepublikowane z badania RAY
Po progresji	0,753	-0,110	-12,8% x wartość bazowa. Na podstawie Beusterien 2010
PFS na kolejnej linii leczenia	0,786	+0,033	+4,41% x (stan po progresji). Na podstawie Beusterien 2010

Tab. 24 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu – analiza wrażliwości – badanie Doorduijn 2005

Stan	Wartość	Zmiana użyteczności	Źródło
Bazowa wartość użyteczności	0,863	-	Dane niepublikowane z badania RAY
PFS na leczeniu ibrutynibem	0,889	+0,026	Dane niepublikowane z badania RAY
Po progresji	0,547	-0,316	-36,6% x wartość bazowa. Na podstawie Doorduijn 2005
PFS na kolejnej linii leczenia	0,571	+0,024	+4,41% x (stan po progresji). Na podstawie Beusterien 2010

2.7.2 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych

W badaniu Beusterien 2010 raportowano zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych. Takie informację zawarto także w badaniu Tolley 2013. Oba badania były wykonane w populacji brytyjskiej. W badaniu Beusterien 2010 zastosowano metodę loterii, natomiast w badaniu Tolley 2013 metodę handlowania czasem. W pierwszej kolejności korzystano z publikacji Beusterien 2010 z uwagi na wykorzystanie tej publikacji w modelu do określenia użyteczności dla PFS na kolejnej linii leczenia. W przypadku braku raportowania wartości w publikacji Beusterien 2010 wykorzystano publikację Tolley 2013. Takie podejście pozwoli zachować największą możliwą spójność źródła danych. Wartości zmniejszenia użyteczności oszacowano jako zmniejszenie

względem wartości bazowej. Na potrzeby modelu przyjęto, że zmniejszenie wynikające z działań niepożądanych będzie trwało 14 dni. Brak informacji o zmniejszeniu użyteczności z powodu niektórych działań niepożądanych ujętych w modelu w publikacji Beusterien 2010 i Tolley 2013 wymusiło wykonanie założeń. Wartości użyteczności wykorzystane w scenariuszu podstawowym zamieszczono w Tab. 25. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono istotność wpływu działań niepożądanych na wyniki analizy poprzez ich uwzględnienie lub brak. W przypadku, gdy wpływ będzie istotny zostanie wykonana dodatkowa analiza wrażliwości testująca wpływ założeń dotyczących użyteczności.

Tab. 25 Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Średnia	SE	Źródło
Anemia	0,084	0,008	Beusterien 2010[22]
Biegunka	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Zmęczenie/astenia	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Zakażenie zakażenia górnych dróg oddechowych / infekcja	0,212	0,021	Tolley 2013[23]
Leukopenia	0,177	0,018	Brak danych, założono tę samą wartość jak dla neutropenii
Neutropenia	0,177	0,018	Tolley 2013[23]
Duszność	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Trombocytopenia	0,118	0,012	Tolley 2013[23]
Krwawienie	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Migotanie przedsionków	0,212	0,021	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)

2.7.3 Kluczowe założenia dla wartości użyteczności

Ważne założenia wykonane na potrzeby analizy wymieniono poniżej.

- Wartości użyteczności: bazowej, zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji, zwiększenia użyteczności wynikającego z PFS na kolejnej linii leczenia nie zależą od stosowanej terapii.
- Leczenie ibrutynibem wiąże się ze zwiększeniem użyteczności względem komparatora w ramach stanu przed progresją.
- Założono, że względne zmiany występujące w publikacji Beusterien 2010 i Doorduijn 2005 dla stanu po progresji i dla PFS na kolejnej linii leczenia będą

odpowiadać zmianom dla populacji MCL. Taka decyzja wynikała z braku danych dla populacji z MCL.

- Założono, że działania niepożądane 3 i 4 stopnia występują jednokrotnie, a koszt ich leczenia i związane z nimi zmniejszenie użyteczności są naliczane w pierwszym cyklu modelu. Takie założenie wynikało z braku informacji o krotności występowania działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia. Zgodnie z ChPL wystąpienie działań niepożądanych prowadzi do modyfikacji dawki ibrutynibu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego. Stąd też ryzyko występowania ponownego działania niepożądanego 3 lub 4 stopnia jest znacznie zmniejszone.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty programu lekowego

2.8.1.1 Koszt leku

Koszt ibrutynibu oszacowano na podstawie ceny zadeklarowanej przez wnioskodawcę proponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Produkt leczniczy Imbruvica® zgodnie z ChPL należy stosować w dawce 560 mg/dobę czyli 4 kapsułki dziennie po 140 mg. Założono, że opakowania leku Imbruvica®, wymienione w Tab. 26, finansowane będą w ramach istniejącej grupy limitowej *1166.0, Ibrutynib*, w ramach której finansowane jest obecnie opakowanie Imbruvica® 140 mg, 90 kaps. w ramach programu lekowego B.92 (szczegóły przedstawiono w analizie wpływu na budżet).

Tab. 26 Koszt produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy. (wariant bez RSS).

Opakowanie	Cena zbytu netto opakowania (zł)	Urzędowa cena zbytu opakowania (zł)	Cena hurtowa opakowania bez RSS (zł)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* opakowanie reprezentatywne

Zgodnie z przekazaną informacją mechanizm RSS będzie polegał na tym, [redacted]

[redacted]

Tab. 27 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant z RSS).

Opakowanie	Cena netto po której szpital zakupi lek [zł]	Cena brutto po której szpital zakupi lek [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.8.1.2 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania oszacowano na podstawie harmonogramu badań w proponowanym programie lekowym. W propozycji programu lekowego określono konieczność wykonywania morfologii raz w miesiącu. Zgodnie z danymi ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2021 r.[25] w ramach programu lekowego B.92. Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w 2021 roku rozliczono 3 703 świadczeń ambulatoryjnych u 668 pacjentów, co oznacza średnio 6 wizyt ambulatoryjnych na pacjenta.

Tab. 28 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.[26]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16

* 1 punkt = 1 zł

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez wnioskodawcę programie lekowym (patrz aneks 7.5).

Koszt diagnostyki w programie dedykowanym MCL oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w innych programach lekowych dla innych nowotworów hematologicznych. (Tab. 29). Porównanie badań uwzględnionych w ramach monitorowania terapii w poszczególnych programach wskazuje, że największa zbieżność z projektem programu lekowego dla ibrutynibu w MCL występuje dla programu piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (B.93). Ryzyko niedoszacowania kosztu diagnostyki w programie wydaje się małe porównując małą liczbę badań uwzględnionych w harmonogramie dla proponowanego programu lekowego z liczbą badań wymienionych w obecnie obowiązującym programie lekowym dla piksantronu. W ramach analizy wrażliwości

testowano koszt za diagnostykę w programie wg mediany miesięcznego kosztu we wszystkich programach lekowych dotyczących układu krwiotwórczego (Tab. 29).

Tab. 29 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego.[27]

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt miesięczny [zł]*
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	2 528,50	210,71
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 1 rok terapii	3 990,00	332,50
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 2 i kolejny rok terapii	873,00	72,75
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	7 008,96	584,08
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego	3 350,00	279,17
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną	9 196,80	766,40
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe	2 943,00	245,25
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207,00	-**
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598,00	216,50
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	3 302,67	275,22
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 1 rok terapii	3 990,00	332,50
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 2 i kolejny rok terapii	873,00	72,75
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem – 1 rok terapii	3 242,00	270,17

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt miesięczny [zł]*
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem – 2 i kolejny rok terapii	1 090,00	90,83
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki CD30+	3 861,00	321,75
5.08.08.0000145	Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową	3 375,51	-**
Wartość uwzględniona w analizie na podstawie diagnostyki w programie piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (wykorzystana w analizie podstawowej)			210,71
Mediana oszacowana na podstawie miesięcznego kosztu diagnostyki w hematologicznych programach lekowych (wykorzystana w analizie wrażliwości)			272,69

* 1 punkt =1 zł, 1 rok=12 miesięcy, ** maksymalny czas leczenia w programie krótszy niż rok

2.8.2 Koszt schematów chemioterapii

2.8.2.1 Koszt leków

Dawkowanie leków w schematach chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań klinicznych, w których stosowano wymienione schematy leczenia. W pierwszej kolejności analizowano badania kliniczne prowadzone w grupie pacjentów z MCL. W przypadku braku lub ograniczonej liczby badań w populacji MCL dla danego schematu brano pod uwagę również badania kliniczne w szerszej populacji, tj. w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Ponadto ustalone dawkowanie w schematach na podstawie badań klinicznych kontrolnie sprawdzono z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. W przypadku braku niektórych danych w badaniach i wytycznych klinicznych poszukiwano dodatkowych informacji na stronach internetowych instytucji realizujących chemioterapię dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Tab. 30 Dawkowanie w schematach chemioterapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
BENDA	90 mg/m2 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylne, cykl 28 dni	6 cykli	Rigacci 2012,[28] Robinson 2008,[29] Rummel 2005,[30] Czuczman 2015,[31] Rummel 2016[32]
R-CHOP	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cyklofosfamid: 750 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne	8 cykli	Kluin-Nelemans 2012,[33] Robak 2015,[34] Lenz 2005,[35] Delaure 2013,[36] Furtado 2015[37]

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
	Doksorubicyna: 50 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Winkrystyna: 1,4-2 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m2) 1. dzień cyklu, podanie dożylne Prednizon: 100 mg/m2 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni		
R-COP (R-CVP); COP jak RCOP z wyłączeniem rytuksymabu	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cyklofosfamid: 750 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Winkrystyna: 1,4-2 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m2) 1. dzień cyklu, podanie dożylne Prednizon: 40 mg/m2 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni	8 cykli	Marcus 2005[38]
R-DHAP	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m2, co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylne Cisplatyna: 100 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cykl 21 dni	4 cykle	Delaure 2013,[36] Gouill 2010[39] Witzig 2008,[40] Mey 2006
R-IVAC	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cytarabina: 1000-2000 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1500 mg/m2), co 12 godzin (4 dawki) 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylne Etopozyd: 60 mg/m2 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Ifosfamid: 1000-1500 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1250 mg/m2) 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Mesna: 300 mg/m2 i 600 mg/m2 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Metotreksat: 12 mg 5. dzień cyklu, podanie dokanałowe Folinian wapnia: 15 mg, 24 godziny po metotreksacie, podanie doustne G-CSF 5µg/kg, (do osiągnięcia liczby granulocytów >1 x 109/l, założono 7 podań), podanie podskórne Cykl 21 dni	5 cykli	Brak badań klinicznych w populacji z MCL lub z chłoniakiem nieziarniczym. Do określenia dawkowania wykorzystano opis schematu zamieszczony w wytycznych PTOK[41] dla chłoniaka Burkitta (chłoniak nieziarniczy). Długość cyklu określono na podstawie danych ze strony internetowej Cancer Therapy Advisor[42], natomiast liczbę podań G-CSF na podstawie schematu opisanego na stronie NHS England[43] z uwagi na brak takiej informacji w polskich wytycznych. Liczba cykli na podstawie badania EPIC MCL.[10] [redacted]

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
			[redacted]
DHAP	Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m2, co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylne Cisplatyna: 100 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cykl 21 dni	4 cykle	Delaure 2013[36]
ESHAP	Etopozyd: 60 mg/m2 1-4. dzień cyklu, podanie dożylne Metyloprednizolon: 500 mg/m2 1-4. dzień cyklu, podanie dożylne Cytarabina: 2000 mg/m2 5. dzień cyklu, podanie dożylne Cisplatyna: 25 mg/m2 1-4. dzień cyklu, podanie dożylne 21 lub 28 dni (na potrzeby analizy założono konserwatywnie 28 dni)	6 cykli	Brak badań klinicznych w populacji MCL. Dostępne badania dla chłoniaków nieziarniczych (głównie DLBCL). Dostępny opis schematu w wytycznych PTOK.[44] W analizie ekonomicznej uwzględniono dawkowanie zgodne z wytycznymi. Długość cyklu określono na podstawie informacji zamieszczonej na stronie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii.[45] Maksymalna liczba cykli na podstawie badania Ozturk 2002[46] o takim samym dawkowaniu jak w wytycznych.
Gemcytabina	Gemcytabina: 1000 mg/m2 1., 8., 15. dzień cyklu, podanie dożylne Cykl 28 dni	6 cykli	Z uwagi na różnice w dawkowaniu pomiędzy badaniami w MCL Hitz 2009[47] i Trneny 2016[48] wybrano najnowsze badanie w populacji MCL Trneny 2016. W badaniu tym nie podano maksymalnej liczby cykli. Taką informację podano w innym badaniu z pacjentami z MCL o takim samym dawkowaniu jak w Trneny 2016, tj. w badaniu Dumontet 2001.[49]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

W poniższej tabeli zestawiono koszty jednostkowe uwzględnionych substancji.

Tab. 32 Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w ramach chemioterapii – katalog C.

Substancja	Koszt jednostkowy [zł]	Źródło
Folinian wapnia	0,17	Dane DGL[50]
Cisplatyna	0,50	
Cytarabina	0,09	
Doksorubicyna	0,64	
Etopozyd	0,15	
Gemcytabina	0,05	
Mesna	0,02	
Metotreksat	0,06	
Rytuksymab	3,33	
Bendamustyna	1,69	
Fligrastim	1,01	
Pegfilgrastim	38,42	
Cyklofosfamid	0,057	Dane z przetargów[51]
Ifosfamid	0,12	
Winkrystyna	25,22	
Chlorambucyl*	1,63	
Kladrybina*	24,30	
Fludarabina p.o.*	8,16	

* wykorzystane w analizie wrażliwości

Tab. 33 Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w ramach chemioterapii – katalog A

Substancja	Koszt jednostkowy – NFZ [zł]	Koszt jednostkowy – NFZ + pacjent [zł]	Źródło

Deksametazon	0,630	0,930	Dane DGL (02.2022)[52]
Prednizon	0,042	0,085	

2.8.2.2 Koszt podania

Koszt podania leków oszacowano uwzględniając zasadę opisaną w odnalezionym raporcie AOTMiT. [53]

Przyjęto następujące założenia:

- gdy dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji;
- gdy leki podawane są jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji - terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej;
- podanie leku w bolusie może być wykonane w warunkach ambulatoryjnych;
- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu) za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej.

Podsumowanie wykonanych założeń dla schematów uwzględnionych w modelu zamieszczono w Tab. 34. Szczegółowe opis przyjętych założeń zamieszczono poniżej.

2.8.2.2.1 Bendamustyna w monoterapii

Bendamustynę podaje się dożylnie we wlewie w dwóch następujących po sobie dniach (1. i 2. dzień cyklu). Cykl leczenia bendamustyną trwa 4 tygodnie.

Bendamustyna będzie podawana w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.2 R-CHOP

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu i doksorubicyny dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki podawane są 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenie R-CHOP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.3 R-COP (R-CVP)

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki są podawane

1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenie R-COP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.4 R-DHAP

Podanie rytuksymabu i cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.8.2.2.5 R-IVAC

Rytuksymab podaje się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Również pierwszego dnia cyklu podawane są we wlewie dożylnym etopozyd, ifosfamid, mesna oraz cytarabina. Cytarabina podawana jest przez dwa pierwsze dni w dwóch dawkach co 12 godzin (łącznie 4 dawki leku). Etopozyd, ifosfamid oraz mesna podawane są przez 5 dni cyklu. W 5. dniu cyklu podawany jest dodatkowo metotreksat dokanałowo. 24 godziny po podaniu metotreksatu pacjent powinien przyjąć doustnie folinian wapnia. Od 2. doby po zakończeniu chemioterapii zalecane jest przyjmowanie podskórne czynnika pobudzającego rozwój kolonii granulocytowych – filgrastymu. Na potrzeby oszacowania kosztów założono, że lek będzie przyjmowany codziennie przez 7 kolejnych dni.[43] Cykl leczenia R-IVAC trwa 3 tygodnie.

Schemat R-IVAC będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

Założono, że filgrastym będzie stosowany samodzielnie przez pacjenta po wcześniejszym przeszkoleniu przez personel medyczny w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. Tym samym pacjent nie będzie musiał przychodzić dodatkowo na poradę ambulatoryjną związana z chemioterapią, co jest wygodniejsze dla pacjentów.

2.8.2.2.6 DHAP

Podanie cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy

aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.8.2.2.7 ESHAP

Podanie cisplatyny, metyloprednizolonu i etopozydu odbywa się we wlewie dożylnym od 1 do 4. dnia cyklu. W 5. dniu cyklu podaje się cytarabinę we wlewie dożylnym. Cykl trwa 28 dni.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału). Koszt metyloprednizolonu jest wliczony w koszt hospitalizacji.

2.8.2.2.8 Gemcytabina w monoterapii

Gemcytabinę podaje się we wlewie dożylnym 1., 8. i 15 dnia cyklu. Cykl trwa 28 dni.

Gemcytabina będzie podawana w ramach hospitalizacji jednodniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.8.2.2.9 COP

Podanie winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki są podawane 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenie COP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału 2.8.2.2).

2.8.2.2.10 Podsumowanie

Liczbę podań w cyklu dla wszystkich schematów zestawiono w Tab. 34.

Tab. 34 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
Bendamustyna w monoterapii	Bendamustyna	Dożylne	1. i 2.	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
R-CHOP	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		
	Doksorubicyna	Dożylne	1.		
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Prednizon	Doustne	1.-5.	-	-
R-COP (R-CVP)	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Prednizon	Doustne	1.-5.	-	-
R-DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Rytuksymab	Dożylne	1.		
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-
R-IVAC	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	4 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	1. i 2.		
	Etopozyd	Dożylne	1.-5.		
	Ifosfamid	Dożylne	1.-5.		
	Mesna	Dożylne	1.-5.		
	Metotreksat	Dokanałowo	5.		
	Folinian Wapnia	Doustnie	6.	-	-
	G-CSF (Filgrastim)	Podskórne	7.-14.	-	-
DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-
ESHAP	Etopozyd	Dożylne	1.-4.	Hospitalizacja hematologiczna	4 osobodni*
	Metyloprednizolon	Dożylne	1.-4.		
	Cytarabina	Dożylne	5.		
	Cisplatyna	Dożylne	1.-4.		
Gemcytabina w monoterapii	Gemcytabina	Dożylne	1., 8., 15.	Hospitalizacja jednego dnia	3 x w cyklu
COP	Cyklofosfamid	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Winkrystyna	Dożylne	1.		

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
Bendamustyna w monoterapii	Bendamustyna	Dożylne	1. i 2.	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
	Prednizon	Doustne	1.-5.	-	-

* liczba osobodni liczona jako dzień wypisu – dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ

Tab. 35 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.[54]

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	686,00
	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (za 4 i kolejny)	612,73
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu część A	390,00

Tab. 36 Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań*.

Tydz	Liczba punktów za wykonane świadczenia								
	BENDA	R-CHOP	R-COP	R-DHAP	R-IVAC	DHAP	ESHAP	Gemcytabina	COP
1	686,00	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00	2 670,73	390,00	390,00
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00	-	-	390,00
5	686,00	-	-	-	-	-	2 670,73	390,00	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00	-	-	390,00
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	686,00	-	-	-	-	-	2 670,73	390,00	-
10	-	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00	-	-	390,00
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	686,00	390,00	390,00	-	2 670,73	-	2 670,73	390,00	390,00
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	390,00	390,00	-	-	-	-	-	390,00
17	686,00	-	-	-	-	-	2617,00	390,00	-

Tydz	Liczba punktów za wykonane świadczenia								
	BENDA	R-CHOP	R-COP	R-DHAP	R-IVAC	DHAP	ESHAP	Gemcytabina	COP
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	390,00	390,00	-	-	-	-	-	390,00
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	686,00	-	-	-	-	-	2617,00	390,00	-
22	-	390,00	390,00	-	-	-	-	-	390,00
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* patrz Tab. 34 i Tab. 35

2.8.2.3 Koszt terapii wspomagającej

W celu oszacowania kosztów terapii wspomagającej poszukiwano informacji o dawkowaniu leków towarzyszących uwzględnionym schematom. Nie odnaleziono takich informacji na polskich stronach internetowych, natomiast informacje na stronach zagranicznych były niespójne.

Z uwagi na trudność w zidentyfikowaniu szczegółowego schematu dawkowania leków wspomagających i związanego z tym ryzyka przeszacowania tych kosztów podjęto decyzję o pominięciu tych kosztów w analizie. Przyjęte założenie jest konserwatywne z uwagi na to, że zmniejsza koszt komparatora.

Ponadto zgodnie z art. 35 ustawy z 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst jedn.: Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) świadczeniobiorcy przyjętemu do szpitala lub innego przedsiębiorstwa podmiotu leczniczego wykonującego działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne w rozumieniu przepisów o działalności leczniczej oraz przy wykonywaniu zabiegów leczniczych i pielęgnacyjnych, diagnostycznych i rehabilitacyjnych przez podmioty uprawnione do udzielania świadczeń, a także przy udzielaniu przez te podmioty pomocy w stanach nagłych, zapewnia się bezpłatnie leki i wyroby medyczne, jeżeli są one konieczne do wykonania świadczenia.

Zgodnie z powyższym koszt leków znajdujących się na liście aptecznej stosowanych w premedykacji bendamustyny oraz schematów R-CHOP, R-COP, R-DHAP, R-IVAC, DHAP, ESHAPi gemcytabiny jest wliczony w koszt hospitalizacji.

2.8.3 Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w modelu zostało zróżnicowane w zależności od:

- występowania i poziomu odpowiedzi na leczenie w okresie przed progresją:
  - w okresie całkowitej odpowiedzi na leczenie;
  - w okresie częściowej odpowiedzi na leczenie;

- w okresie stabilnej choroby;

- stosowanego leczenia po progresji:
  - w okresie przeżycia wolnego od progresji na kolejnej linii leczenia;
  - w okresie leczenia objawowego.

Poszukiwano polskich danych dla MCL pozwalających na określenie zużycia zasobów zgodnie ze zróżnicowaniem występującym w modelu. Nie odnaleziono takich danych. Podjęto decyzję o określeniu zużycia zasobów na podstawie opinii ekspertów. W tym celu stworzono ankietę, która została skierowana do 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z MCL.[55] Uzyskane odpowiedzi pozwoliły na wyznaczenie zużycia zasobów (Tab. 37). Z uwagi na skośność wartości podanych przez ekspertów klinicznych do modelu została wprowadzona mediana.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.8.4 Koszty jednostkowe

2.8.4.1 Porada ambulatoryjna

Koszt porady ambulatoryjnej obejmującej badania (niezwiązane z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) został oszacowany jako świadczenie w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (Tab. 38). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wykonuje się świadczenie specjalistyczne 4-go typu.[1]

Tab. 38 Koszt porady ambulatoryjnej.[56]

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	172,00

* 1 punkt = 1 zł

2.8.4.2 Hospitalizacja

Koszt hospitalizacji (niezwiązanej z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) określono na podstawie statystyk JGP (Tab. 39). Konserwatywnie do modelu wprowadzono koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o JGP dotyczące zaburzeń krzepliwości krwi, która jest często obserwowana w tej grupie chorych. Oszacowanie na podstawie grup JGP, do których kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C85.7,C83.1 i C83.8, tj. S02, S03, S04 wskazuje na większy koszt hospitalizacji (Tab. 40). Wartość tę wykorzystano w analizie wrażliwości.

Tab. 39 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP grup S07, S06, S05 z 2020 roku.[57]

Grupa	Liczba hospitalizacji	Udział	Koszt grupy [zł]
S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	12 967	34,78%	361,85
S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	16 094	43,16%	658,84
S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	8 225	22,06%	3 891,82
Średnia ważona (waga: udział)			1 268,73

Tab. 40 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP grup S02, S03, S04 z 2020. [57]

Nazwa JGP	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C85.7 i C83.8	Udział C85.7 i C83.8	Koszt grupy [zł]
S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI	3 969	8,42%	16 934,30
S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA	20 560	43,61%	2 179,60
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI	22 616	47,97%	763,64
Średnia ważona udziałem			2 742,50

2.8.4.3 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi oraz koszt przetoczonych jednostek krwi. Liczbę przetaczanych jednostek określono na podstawie opinii ekspertów na 3.[1]

Tab. 41 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.[57,58]

Kod	Nazwa	Wycena punktowa (za jednostkę)	Koszt [zł]*	Liczba hospitalizacji	Udział
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	186,00	27 5225	97,9%
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	263	263,00	6 019	2,1%
Średnia ważona udziałem			187,65		
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin		270,00		

* 1 punkt = 1 zł

2.8.4.4 Przetoczenie płytek krwi

Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem płytek oraz koszt przetoczonych jednostek. Liczbę przetaczanych jednostek przyjęto na 1 dawkę terapeutyczną.

Tab. 42 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych.[57,58]

Kod	Nazwa	Wycena punktowa (za dawkę terapeutyczną)	Koszt dawki terapeutycznej [zł]*	Liczba hospitalizacji	Udział
5.53.01.0001530	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	558,6	558,60	20 651	59,2%
5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.	1000	1000,00	14 216	40,8%
Średnia ważona udziałem			738,57		
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin		270,00		

* 1 punkt = 1 zł

2.8.4.5 Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków

Koszt czynników G-CSF oszacowano biorąc pod uwagę dawkowanie określone przez ekspertów klinicznych.[55] Zgodnie z opinią filgrastymstosuje się w dawce 5 µg na kg masy ciała w 5-10 podaniach (średnio 7,5 podania) albo pegfilgrastym w jednorazowym podaniu. Udział filgrastymu, pegfilgrastymu w refundacji w styczniu 2022 został wykorzystany do oszacowania średniego kosztu terapii (Tab. 43).

Tab. 43 Koszt terapii czynnikiem G-CSF.

Nazwa	Wartość	Jednostka	Źródło
Dawkowanie filgrastymu	[redacted]	[redacted]	Opinia e kspertów[55]
Liczba podań filgrastymu	[redacted]		
Dawkowanie pegfilgrastymu / lipegfilgrastymu	[redacted]	[redacted]	
Liczba podań pegfilgrastymu / lipegfilgrastymu	[redacted]		
Masa ciała	[redacted]	[redacted]	Patrz rozdział 1.1
Koszt filgrastymu za µg (perspektywa NFZ) – katalog A	0,11	zł	Dane DGL (02.2022)[52], patrz Tab. 44
Koszt filgrastymu za µg (perspektywa wspólna) – katalog A	0,11	zł	
Koszt filgrastymu za µg – katalog C	0,101	zł	Dane DGL (02.2022)[50], patrz Tab. 45
Koszt pegfilgrastymu za mg – katalog C	38,42	zł	
Udział w refundacji dla terapii filgrastymem 01.2022 – katalog A	39,9	%	Dane DGL (02.2022)[52]
Udział w refundacji dla terapii filgrastymem 01.2022 – katalog C	7,8	%	Dane DGL (02.2022)[50]
Udział w refundacji dla terapii pegfilgrastymem 01.2022 – katalog C	52,3	%	
Koszt terapii czynnikiem G-CSF	267,11 (272,22)†	zł	Oszacowanie

* udział w refundacji terapii w styczniu 2022 roku, udział dla dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych, tj. 7,5 podań filgrastymu w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała (pacjent o masie 77,3 kg); lub jedno podanie pegfilgrastymu; †poza nawiasem koszt z perspektywy NFZ, w nawiasie koszt z perspektywy wspólnej

Tab. 44 Koszt terapii filgrastymem (katalog A).[62,52]

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania [µg]	Udział w zrefundowanych opakowaniach w I 2022	Koszt µg dla NFZ [zł]*	Koszt µg dla pacjenta [zł]*
Accofil, 30 mln j./0,5 ml	5055565713846	300	0,0%	0,098	0,124
Accofil, 30 mln j./0,5 ml	5055565713860	1500	14,0%	0,106	0,006

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania [µg]	Udział w zrefundowanych opakowaniach w I 2022	Koszt µg dla NFZ [zł]*	Koszt µg dla pacjenta [zł]*
Accofil, 30 mln j./0,5 ml	5055565726068	2100	5,6%	0,107	0,005
Accofil, 48 mln j./0,5 ml	5055565713853	480	0,0%	0,102	0,127
Accofil, 48 mln j./0,5 ml	5055565713877	2400	26,9%	0,107	0,006
Accofil, 48 mln j./0,5 ml	5055565726075	3360	9,7%	0,108	0,006
Zarzio, 30 mln j./0,5 ml	5909990687787	1500	11,6%	0,106	0,006
Zarzio, 48 mln j./0,5 ml	5909990687848	2400	32,2%	0,107	0,001
Średni koszt µg ważony udziałem zrefundowanych opakowań w I 2022				0,107	0,004
Średni koszt terapii przy 5 podań filgrastymu w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała (pacjent o masie 77,3 kg)				310,10	12,81

Tab. 45 Koszt dawki pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu [50, 52]

Substancja	Koszt NFZ dawkę [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej za dawkę [zł]
Filgrastym – katalog A	310,10	322,90
Filgrastym – katalog C	292,77	292,77
Pegfilgrastim	230,50	230,50

Tab. 46 Udział w refundacji terapii czynników G-CSF na podstawie danych NFZ[50, 52]

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych terapii w okresie w lutym 2022	Udział w refundacji w lutym 2022*
Filgrastym – katalog A	9 067	39,9%
Filgrastym – katalog C	1 762	7,8%
Pegfilgrastym – katalog C	11 883	52,3%

* dawkowanie jak opisane w Tab. 43

2.8.4.6 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin

Zgodnie z opinią ekspertów immunoglobuliny podawane są w dawce 0,4 g/kg masy ciała.[1] Koszt jednostkowy oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin zamieszczono w Tab. 42.

Tab. 47 Koszt grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin.[57,58]

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin za gram	340,20	340,20
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin		270,00

* 1 punkt = 1 zł

2.8.5 Koszt leczenia działań niepożądanych

W modelu uwzględniono działania niepożądane 3 lub 4 stopnia. Koszt leczenia tych działań oszacowano na podstawie danych NFZ, MZ, opinii ekspertów.[59] W przypadku braku danych od ekspertów informacje o zużyciu i kosztach uzupełniono na podstawie danych zamieszczonych w analizie ekonomicznej dla nowotworu złośliwego złożonej do AOTMiT.[60]

Tab. 48 Założenia dotyczące szacowania kosztów działań niepożądanych.

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Procedura/leki	Odsetek pacjentów	Źródło
Anemia	Hospitalizacja w ramach jednej z JGP z zakresu S05-07 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Przypisana grupa JGP jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTMiT
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	[redacted]	Opinia ekspertów.[59]
	Porada u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Przypisane świadczenie jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTMiT
	Erytropoetyna	[redacted]	Opinia ekspertów
Biegunka	Hospitalizacja w ramach JGP K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59]
	Porada u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Przypisane świadczenie jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTMiT
	Loperamid w dawce 2 mg/dzień przez 5 dni	50%	Jak w innej ocenionej analizie ekonomicznej złożonej do AOTMiT.

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Procedura/leki	Odsetek pacjentów	Źródło
			Pacjenci niehospitalizowani przyjmują loperamid.
Zmęczenie/astenia	Hospitalizacja w ramach JGP S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Przypisano JGP dla choroby układu krwiotwórczego o najniższej wycenie z uwagi na brak grupy z kodem dla zmęczenia.
	Porada u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59]
Infekcja	Hospitalizacja w ramach JGP S związanych z infekcją oraz grup D dla zapalenia płuc	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Wybrano JGP dla chorób infekcyjnych i zapalenia płuc z uwagi na brak szczegółów dotyczących typu infekcji występujących w tej grupie chorych.
	Porada u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Z uwagi na brak danych o typie infekcji nie szacowano kosztów ewentualnej antybiotykoterapii. Oszacowanie obarczone by było zbyt dużym błędem.
Leukopenia	Hospitalizacja w ramach JGP S05-S07 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Kody JGP na podstawie innej analizy ekonomicznej złożonej do AOTMiT.
	2 porady u lekarza specjalisty – W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	40%	Pacjenci leczeni filgrastymem poza szpitalem.
	Filgrastym w dawce 5 µg/kg m.c. średnio 7,5 podania	[redacted]	Odsetek oraz dawkowanie na podstawie opinii ekspertów.[59]
Neutropenia	Hospitalizacja w ramach JGP S05-S07 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Kody JGP na podstawie innej analizy ekonomicznej złożonej do AOTMiT.
	2 porady u lekarza specjalisty – W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	40%	Pacjenci leczeni filgrastymem poza szpitalem. Liczba porad za inną analizą ekonomiczną złożoną do AOTMiT.
	Filgrastym w dawce 5 µg/kg m.c. średnio 7,5 podania	[redacted]	Odsetek oraz dawkowanie na podstawie opinii ekspertów.[59]
Duszność	Hospitalizacja w ramach JGP D37 – inne choroby układu oddechowego	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Wybrano JGP D37 z uwagi na hospitalizacje w ramach tej grupy pacjentów z kodem kierunkowym dla duszności.

Działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia	Procedura/leki	Odsetek pacjentów	Źródło
Trombocytopenia	1 porada u lekarza specjalisty – W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Typ świadczenia jak w innej analizie ekonomicznej złożonej do AOTMiT
	Hospitalizacja w ramach JGP S05-S07 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Kody JGP na podstawie innej analizy ekonomicznej złożonej do AOTMiT.
	1 dawka terapeutyczna krwinek płytkowych	[redacted]	Odsetek pacjentów oraz liczba jednostek na podstawie opinii ekspertów.[59]
	2 porady u lekarza specjalisty – W11 świadczenie specjalistyczne 1. Typu	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii ekspertów.[59] Liczba porad za inną analizą ekonomiczną złożoną do AOTMiT.
Krwawienie	Hospitalizacja w ramach JGP A01 – zabiegi wewnątrzczaszkowe z powodu poważnego urazu lub A76 – urazy głowy z istotnym uszkodzeniem mózgu leczone zachowawczo	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii eksperta.[59] Wybrano grupy JGP dla których sprawozdano krwotok podtwardówkowy urazowy. Takie krwotoki były raportowane jako działania niepożądane 3 stopnia w badaniu ibrutynibu Wang 2013. Z uwagi na brak informacji o możliwym udziale tych grup w leczeniu wyznaczono wartość średnią z dwóch grup.
Migotanie przedsionków	Hospitalizacja w ramach JGP E62 - zaburzenia rytmu serca >17 r.ż. <70 r.ż. bez powikłań	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii eksperta. [59]
	1 porada u lekarza specjalisty – W11 świadczenie specjalistyczne 1. typu	[redacted]	Odsetek na podstawie opinii eksperta. [59]

2.8.5.1 Anemia

Zgodnie z opinią ekspertów [redacted]

Oszacowanie kosztu anemii zamieszczono w Tab. 49.

Tab. 49 Oszacowanie kosztu leczenia anemii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2020)	1 268,73 zł	Tab. 39
Odsetek wymagający przetoczenia krwinek czerwonych spośród hospitalizowanych	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt jednostki koncentratu/krwinek czerwonych	187,65 zł	Tab. 41
Liczba jednostek krwinek czerwonych	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt porady	44,00 zł	Tab. 50
Koszt darbopoetyny w jednym podaniu	2909,73 zł	Tab. 51
Odsetek z podaniem darbopoetyny	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Liczba podań darbopoetyny	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Średni koszt leczenia anemii	1 900,64 zł	Oszacowanie

* podanie raz na 3 tygodnie, zgodnie z opinią ekspertów leczenia trwa 6 miesięcy

Tab. 50 Koszt porady u hematologa.[56]

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

* 1 punkt = 1 zł

Tab. 51 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ.[62]

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Koszt podania [zł]†
Aranesp	5909990340330	500 µg	2909,73	0,00	2909,73
Aranesp	5909990739035	500 µg	2909,73	0,00	2909,73
Średni koszt podania					2909,73

† 1 podanie to zgodnie z ChPL[61] 500 µg podawane raz na 3 tygodnie

2.8.5.2 Biegunka

Biegunka 3 lub 4 stopnia wiąże się z hospitalizacją [redacted] Za inną analizą ekonomiczną przyjęto, że leczenie wiąże się z 1 poradą ambulatoryjną oraz podaniem loperamidu. Oszacowany koszt leczenia biegunki zamieszczono w Tab. 52.

Tab. 52 Koszt leczenia biegunki.

Procedura	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]

Procedura	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji JGP K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 708,64 zł	Tab. 53
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt porady	44,00 zł	Tab. 50
Odsetek pacjentów z terapią loperamidem	50%	Za inną analizą ekonomiczną[60]
Koszt terapii loperamidem (zakup 1 opakowania leku)	3,77 zł (7,55 zł)*	Tab. 54
Średni koszt leczenia biegunki	587,74 zł (589,63 zł)*	Oszacowanie

* koszt z perspektywy NFZ oraz w nawiasie koszt z perspektywy wspólnej

Tab. 53 Koszt hospitalizacji z powodu biegunki.[57]

Procedura	Koszt grupy w 2020 roku [zł]
K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 708,64 zł

Tab. 54 Koszt terapii loperamidem. [62]

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania	Koszt opakowania dla NFZ [zł]*	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]*
Loperamid WZF	5909990038220	60 mg	3,77	7,55

* terapia wymaga zakupu 1 opakowania (dawkowanie 2 mg/dzień przez 5 dni)

2.8.5.3 Zmęczenie / astenia

Zgodnie z opinią ekspertów zmęczenie wiąże się z [redacted] Oszacowany koszt zmęczenia zamieszczono w Tab. 55.

Tab. 55 Koszt leczenia zmęczenia/astenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S04)	763,64 zł	Tab. 56
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt porady	44,00 zł	Tab. 50
Średni koszt leczenia zmęczenia/astenii	46,98 zł	Oszacowanie

Tab. 56 Koszt hospitalizacji z powodu zmęczenia/astenii.[57]

Procedura	Koszt grupy w 2020 roku [zł]
S04: Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	763,64 zł

2.8.5.4 Zakażenie górnych dróg oddechowych /infekcja

Zgodnie z opinią ekspertów infekcja wiąże się z hospitalizacją [redacted] Oszacowany koszt zakażenia górnych dróg oddechowych/infekcji zamieszczono w Tab. 57.

Tab. 57 Koszt leczenia zakażenia górnych dróg oddechowych / infekcji.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt hospitalizacji (średni koszt grupy dla JGP S i D)	4 261,26 zł	Tab. 58
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt porady	44,00 zł	Tab. 50
Średni koszt leczenia infekcji	2 356,90 zł	Oszacowanie

Tab. 58 Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych/ infekcji.[57]

	Liczba wystąpień w 2020 r.	Udział	Koszt grupy w 2020 r.[zł]
Grupy S			
S57 INNE CHOROBY WIRUSOWE	5 889	16,37%	1 377,58
S60 CHOROBY ZAKAŹNE NIEWIRUSOWE	12 231	33,99%	2 254,63
S56 POSOCZNICA O CIĘŻKIM PRZEBIEGU	17 381	48,31%	8 578,22
S55E GORĄCZKA NIEJASNEGO POCHODZENIA >65 r.ż	480	1,33%	2 208,51
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy S		100%	5 165,14
Grupy D			
D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	5 338	9,20%	2 485,49
D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	15 304	26,39%	1 640,97
D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	37 353	64,41%	4 185,22
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy D		100%	3 357,38
Średnia arytmetyczna średnich dla grup S i D			4 261,26

2.8.5.5 Leukopenia/neturopenia

Eksperci kliniczni wskazali, [redacted] Oszacowany koszt leczenia leukopenii/neutropenii zamieszczono w Tab. 59.

Tab. 59 Koszt leczenia leukopenii/neutropenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2020)	1 268,73 z	Tab. 39
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Liczba porad	2	Inna analiza ekonomiczna złożona do AOTMiT[60]
Koszt porady	44,00 zł	Tab. 50
Odsetek wymagających zastosowania filgrastymu	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt terapii filgrastymem (7,5 podania, dawka 5 µg/kg m.c.)	310,10 zł (322,90 zł)*	Tab. 44
Średni koszt leczenia leukopenii/neutropenii	948,65 zł (960,17 zł)*	Oszacowanie

* poza nawiasem koszt z perspektywy NFZ, w nawiasie zamieszczono koszt z perspektywy wspólnej

2.8.5.6 Duszność

Zgodnie z opinią ekspertów [redacted] Oszacowany koszt zdarzenia zamieszczono w Tab. 60.

Tab. 60 Koszt leczenia duszności.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP D37)	2 129,42 zł	Tab. 61
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt porady	44,00 zł	Tab. 50
Średni koszt leczenia duszności	831,18 zł	Oszacowanie

Tab. 61 Koszt hospitalizacji z powodu duszności.[57]

Grupa	Liczba wystąpień w 2020 r.	Udział	Koszt grupy w 2020 r.[zł]
D37E: Inne choroby układu oddechowego >65 r.ż.	4 218	40,23%	2 521,22
D37F: Inne choroby układu oddechowego <66 r.ż	6 266	59,77%	1 865,68
Średnia ważona (waga: udział)			2 129,42

2.8.5.7 Trombocytopenia

Eksperci kliniczni wskazali, że [redacted] Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 62.

Tab. 62 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2020)	1 268,73 zł	Tab. 39
Odsetek wymagających przetoczenia płytek spośród hospitalizowanych	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt płytek (za dawkę terapeutyczną)	147,71 zł	Tab. 42
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt porady ambulatoryjnej	44,00 zł	Tab. 50
Liczba porad ambulatoryjnych	2	Inna analiza ekonomiczna złożona do AOTMiT[60]
Średni koszt leczenia trombocytopenii	562,12 zł	Oszacowanie

2.8.5.8 Krwawienie

Zgodnie z opinią ekspertów krwawienie wiąże się z hospitalizacją.[59,55] Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 63.

Tab. 63 Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia.[57]

	Liczba wystąpień w 2020 r.	Udział	Koszt grupy w 2020 [zł]
A01 Zabiegi wewnątrzczaszkowe z powodu poważnego urazu	4 530	38,52%	9 075,6
A76 Urazy głowy z istotnym uszkodzeniem mózgu leczone zachowawczo	7 229	61,48%	1 762,15
Średnia ważona (waga: udział)			4 579,56

2.8.5.9 Migotanie przedsionków

Wystąpienie migotania przedsionków wiąże się z hospitalizacją [redacted] Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 64.

Tab. 64 Koszt leczenia migotania przedsionków.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt hospitalizacji (koszt JGP: E62)	1 172,75 zł	Tab. 65
Odsetek pacjentów z poradą ambulatoryjną	[redacted]	Opinia ekspertów[59]
Koszt porady ambulatoryjnej	44,00 zł	Tab. 50

Parametr	Wartość	Źródło
Średni koszt leczenia migotania przedsionków	373,83 zł	Oszacowanie

Tab. 65 Koszt hospitalizacji z powodu migotania przedsionków.[57]

Procedura	Koszt grupy w 2020 roku [zł]
E62: Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	1 172,75

2.8.6 Koszt kolejnej linii leczenia

Kolejny schemat jest dobierany indywidualnie dla pacjentów, na co wpływ ma wcześniejsze leczenie, czas wystąpienia progresji, występowanie odpowiedzi na wcześniejsze leczenie itp. Schematy stosowane w ramach kolejnej linii leczenia określono na podstawie wyników badania EPIC MCL dla grupy po minimum 2 liniach leczenia (Ryc. 10).[10] Koszty kolejnej linii leczenia oszacowano, biorąc pod uwagę oszacowane koszty schematów w rozdziale 2.8.2 oraz ich udziały w ramach kolejnej linii leczenia.

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ kosztu kolejnej linii leczenia na wyniki. Wpływ ten zbadano poprzez uwzględnienie w ramach terapii standardowej najdroższego lub najtańszego schematu.

2.8.7 Koszt terminalny

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 66) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt opieki terminalnej oszacowano na podstawie wyceny *osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym* oraz *świadczenia w hospicjum domowym*[63] uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [64] . Wyznaczono średni ważony koszt świadczenia bazowego (tj. *osobodzień w hospicjum domowym,* w odniesieniu do którego zostały ustalone taryfy pozostałych świadczeń, któremu przyporządkowano wartość równą 1 punkt) w 2022 r., na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów.

Tab. 66 Koszt opieki terminalnej – dane przyjęte w analizie.

Świadczenie	Sumaryczna liczba kontraktów (2022) *	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2022 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]
Opieka stacjonarna	39 895	60,34%	9 595,83
Domowa opieka hospicyjna	26 225	39,66%	1 524,74

Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki	6 394,59

* średnia na podstawie kontraktów z 6 ośrodków

Tab. 67 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.[63,63]

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy (2022)*	Koszt osobodnia
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,10	56,18 zł	342,71 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,00	54,46 zł	54,46 zł

* średnia na podstawie kontraktów z 6 ośrodków

2.9 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT[65] w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

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

2.10 Analiza wrażliwości

Tak jak każde badanie modelowe także i ta analiza wymagała wielu założeń oraz stosowania danych z różnych źródeł. W celu sprawdzenia zmienności wyników w zależności od wprowadzonych danych wejściowych wykonano analizę wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ istotnych założeń na wyniki analizy.

Horyzont analizy

W scenariuszu podstawowym horyzont analizy wynosił 30 lat (uznany za horyzont dożywotni). Analiza w horyzoncie dożywotnim wymagała ekstrapolacji wyników badania. Każda ekstrapolacja wiąże się z niepewnością, dlatego w ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ horyzontu czasowego na wyniki analizy. Wykonano scenariusz ze skróceniem horyzontu czasowego do 15 lat.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Na podstawie kryteriów statystycznych i wizualnej oceny przebiegu krzywej do danych dla PFS z badania ibrutynibu dopasowano krzywą parametryczną o rozkładzie wykładniczym. Drugą w kolejności pod względem jakości dopasowania była krzywa

Weibulla. W ramach analizy wrażliwości zmieniono rozkład dla krzywej PFS z wykładniczego na Weibulla.

Przeżycie całkowite

Dane z badania ibrutynibu dotyczące OS wymagały ekstrapolacji na horyzont czasowy analizy. Z każdą ekstrapolacją danych związana jest niepewność. Niepewność ta wymagała zbadania założeń ekstrapolacji w ramach analizy wrażliwości.

W scenariuszu podstawowym krzywą OS ekstrapolowano zgodnie z rozkładem log-normalnym. Wybór rozkładu był uzasadniony biorąc pod uwagę czynniki statystyczne, wizualną ocenę krzywej oraz kliniczne prawdopodobieństwo rozkładu.

W ramach analizy wrażliwości dla OS zmieniono rozkład log-normalny na bardziej konserwatywny rozkład wykładniczy.

Przeżycie całkowite z uwzględnieniem korekty efektu cross-over

W ramach analizy wrażliwości zmieniono wartość HR dla porównania pośredniego pomiędzy ibrutynibem a terapią standardową, uwzględniającą korektę efektu *cross-over* w badaniu RAY.

Czas trwania leczenia ibrutynibem

W analizie podstawowej uwzględniono czas trwania leczenia na podstawie mediany czasu leczenia z badania RAY.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto krzywą czasu na leczeniu zgodną z krzywą PFS.

Stopy dyskontowe

Zmieniono stopy dyskontowe zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Koszt diagnostyki w programie lekowym

W analizie podstawowej przyjęto koszt diagnostyki w programie lekowym taki sam jak w programie lekowym leczenia piksantronem. W analizie wrażliwości przyjęto koszt diagnostyki jako medianę miesięcznego kosztu diagnostyki w hematologicznych programach lekowych.

Koszt terapii standardowej

Koszty terapii standardowej określono na podstawie danych z badania EPIC MCL dotyczących najczęściej stosowanych schematów w praktyce klinicznej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty w oparciu o strukturę terapii standardowej w badaniu Hess 2009, w oparciu o które określono efektywność terapii standardowej w niniejszej analizie. W przypadku nierefundowanych terapii przyjęto koszt zerowy. Schemat dawkowania poszczególnych terapii określono w oparciu o badanie Hess 2009, a koszty na podstawie danych NFZ i obwieszczenia MZ.

Koszt kolejnej linii leczenia

Koszt kolejnej linii leczenia wynikał z zastosowanego schematu. Schematy wykorzystywane w kolejnej linii leczenia określono na podstawie danych z badania EPIC MCL. Wykonano 2 scenariusze:

- założono, że kolejną linię leczenia stanowi najdroższy schemat – R-IVAC;
- założono, że kolejna linię leczenia stanowi najtańszy schemat - COP.

Koszt rutynowej opieki medycznej

Zwiększono i zmniejszono koszty poprzez modyfikację zużycia zasobów w stanach zdrowia wyróżnionych w modelu. Stworzono skrajne scenariusze wybierając największe wartości oraz najmniejsze wartości wskazane w ankiecie przez ekspertów klinicznych (patrz aneks Tab. 92).

Koszt hospitalizacji

W analizie wrażliwości testowano alternatywne oszacowanie kosztu hospitalizacji wg JGP grup S02, S03 i S04. W ramach tych grup hospitalizowani są pacjenci z rozpoznaniem kierunkowym ICD-10 C85.7, C83.1 i C83.8.

Użyteczności

Do określenia zmniejszenia użyteczności związanego z progresją wykorzystano badanie RAY. Ze względu na niepewność związaną z mniejszą liczbą pomiarów użyteczności po progresji oraz występowaniem *cross-over* u części pacjentów w ramieniu temsyrolimusu w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości w oparciu o zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym badania: Beusterien 2010 i Doorduijn 2005, tj. jedynego z odnalezionych badań, gdzie uwzględniono kwestionariusz EQ-5D.

Działania niepożądane

Wykonano scenariusz z pominięciem działań niepożądanych. Celem było sprawdzenie wypływu działań niepożądanych na wyniki modelu. W przypadku znacznego wpływu na wyniki zostaną przeprowadzone dodatkowe analizy wrażliwości testujące założenia wykonane w toku szacowania kosztów i zmniejszenia użyteczności wynikającego z wystąpienia działań niepożądanych.

Tab. 68 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Zmieniony parametr	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Zmienione założenie/wartość
Horyzont czasowy analizy	30 lat (dożywotni)	15 lat
PFS – rozkład do ekstrapolacji krzywej	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem Weibulla
OS – rozkład do ekstrapolacji krzywej	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem log-normalnym	Krzywa ekstrapolowana zgodnie z rozkładem wykładniczym

Zmieniony parametr	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Zmienione założenie/wartość
OS – oszacowanie z uwzględnieniem korekty efektu *cross-over*	0,59 (0,34; 1,04)	0,57 (0,32-1,02)
Czas trwania leczenia ibrutynibem	Krzywa wykładnicza dopasowana na podstawie mediany czasu na leczeniu z badania RAY	Krzywa czasu na leczeniu zgodna z krzywą PFS
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Koszt diagnostyki w programie lekowym	Wg kosztu diagnostyki w programie lekowym dla piksantronu: 210,71 zł	Mediana miesięcznego kosztu diagnostyki w hematologicznych programach lekowych: 272,69 zł
Kosz terapii standardowej (poprzez udziały schematów w leczeniu)	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia (poprzez udziały schematów w leczeniu)	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej	Mediana dla zużycia zasobów podanych przez ekspertów w ankiecie	Najmniejsza podana wartość dla zużycia zasobów (patrz Tab. 69)
		Największa podana wartość dla zużycia zasobów (patrz Tab. 69)
Koszt hospitalizacji	1 268,73 zł wg grup JGP S05, S06, S07	2 742,50 zł wg grup JGP S02, S03, S04
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji	-12,8% Według Beusterien 2009. [redacted]	-36,6% według Doorduijn 2005. [redacted]
Działania niepożądane	Występują z częstością określoną przez dane z badania Hess 2009 i RAY (patrz Tab. 13)	Pominięcie działań niepożądanych w modelu (częstość działań wynosząca 0).

Tab. 69 Wartości zużycia zasobów na potrzeby analizy wrażliwości.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Każda analiza uwzględniała 1000 powtórzeń. Zmieniane parametry wymieniono w tabeli poniżej. Wartości uwzględnione w PSA zamieszczono w arkuszu PSA modelu.

Tab. 70 Parametry zmieniane w ramach PSA.

Parametr	Rozkład
Przeżycie wolne od progresji ibrutynibu	Macierz kowariancyjna
Przeżycie całkowite ibrutynibu	Macierz kowariancyjna
Czas do progresji na kolejnej linii leczenia	Macierz kowariancyjna
HR dla PFS i OS	Rozkład lognormalny
Koszty opieki rutynowej	Rozkład gamma
Koszt działań niepożądanych	Rozkład gamma
Użyteczność bazowa i w czasie PFS	Rozkład beta
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji	Rozkład beta
Zwiększenie użyteczności wynikające z PFS na kolejnej linii leczenia	Rozkład beta
Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych	Rozkład beta

Wartości zawarte są na arkuszu PSA w modelu

2.11 Analiza progowa

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności (próg efektywności kosztowej) ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą 166 758 zł za QALY.[66]

Oszacowano progową cenę zbytu netto opakowań preparatu Imbruvica®, dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej określonego ustawą (analiza progowa).

2.12 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

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

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy 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 (rozdz. 7.1 i 7.13).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania do analizy włączono 8 analiz ekonomicznych, z czego 5 uwzględniono w ramach walidacji konwergencji. Ze względu na brak danych w zakresie QALY lub brak danych dotyczących stopy dyskontowej nie możliwe było porównanie z pozostałymi odnalezionymi analizami. Zidentyfikowano jedną analizę przeprowadzoną w polskiej populacji pacjentów z MCL (AOTMiT 2016, zlecenie 204/2016[67]). Niniejsza analiza stanowi aktualizację tamtej analizy. Uzyskano wyższe wyniki w zakresie QALY ze względu na uwzględnienie danych dotyczących efektywności klinicznej z dłuższego okresu obserwacji i w konsekwencji odmiennych założeń odnośnie ekstrapolacji krzywych PFS i OS w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz ze względu na przyjęcie wartości użyteczności wyznaczonych dla polskich norm.

Tab. 71 Porównanie wyników AOTMiT 2016 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	QALY		
	Ibrutynib	Terapia standardowa	Różnica
Niniejsza analiza – polskie normy użyteczności	3,71	1,87	1,84
AOTMiT 2016	1,80	0,87	0,93

Poniżej zestawiono wyniki pozostałych odnalezionych analiz. Porównanie z wynikiem uzyskanym w niniejszej analizie wskazuje, że w niniejszej analizie uzyskano wyższe wartości QALY, w tym wyższą wartość inkrementalną. Niemniej jednak, wszystkie zestawione analizy przeprowadzone zostały w oparciu o dane z krótszego okresu obserwacji, a ich wyniki są spójne z wynikiem uzyskanym w analizie AOTMiT 2016. Biorąc pod uwagę fakt, że niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy AOTMiT 2016 i została przeprowadzona na tym samym modelu ekonomicznym (po aktualizacji danych) można wnioskować, że uzyskane wyniki są spójne z wynikami innych analiz z dokładnością do dostępności danych wejściowych w zakresie efektywności interwencji.

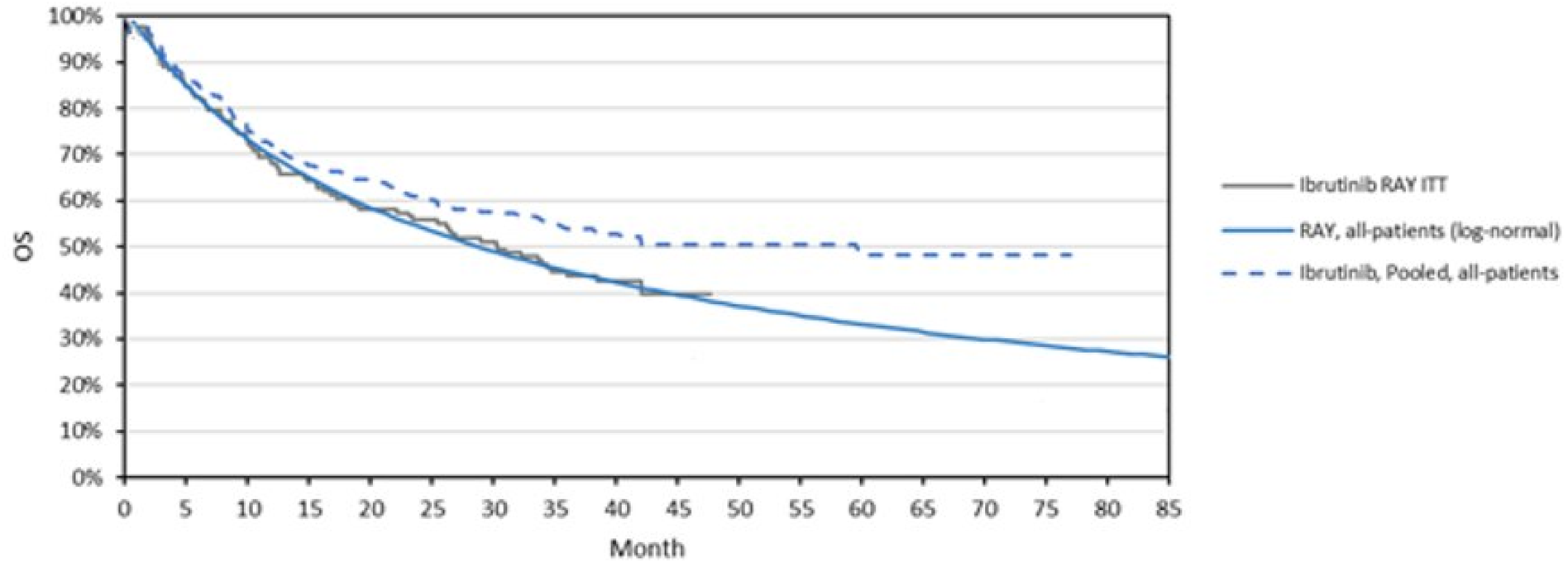
Tab. 72 Porównanie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	QALY		
	Ibrutynib	Terapia standardowa / rytuksymab + chemioterapia / temsyrolimus	Różnica
Niniejsza analiza – polskie normy użyteczności	3,71	1,87	1,84
NICE 2018	bd	bd	0,94
CADTH 2016	bd	bd	0,86
Critchlow 2016	bd	bd	0,94 / 0,82
Peng 2014	1,89	1,15	0,74

Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną przeprowadzono w oparciu o skompilowane dane z 3 badań ibrutynibu: RAY, SPARK i jednoramiennego badania 1104 (mediana okresu obserwacji 60 miesięcy). Długoterminowa krzywa Kaplana-Meiera dla OS z tych badań przebiega wyżej niż krzywa z badania RAY, co wskazuje, że przyjęta ekstrapolacja OS jest wiarygodna (a być może nawet konserwatywna).

Ryc. 11 Wyniki walidacji zewnętrznej dla OS



3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Stosowanie ibrutynibu, w scenariuszu bez RSS, pozwala na uzyskanie dodatkowego QALY w porównaniu do obecnie stosowanych schematów chemioterapii i wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym [redacted] w 30-letnim horyzoncie czasowym. Różnica w koszcie całkowitym jest determinowana przede wszystkim kosztem leku. Oszczędności wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania). Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykiem. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu inkrementalnego do [redacted] Wartość ICUR dla scenariusza z RSS wyniosła [redacted] (Tab. 73, Tab. 74).

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są nieznacznie mniejsze. W modelu uwzględniono dopłaty pacjenta do leków dostępnych w aptece. Dopłaty te nie wpłynęły znacząco na wyniki analizy (Tab. 73, Tab. 74).

Tab. 73 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z RSS.

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Ibrutynib	Terapia standardowa	Różnica	Ibrutynib	Terapia standardowa	Różnica
Koszt leków [zł]	[redacted]	9 963	[redacted]	[redacted]	10 032	[redacted]
Koszt podania leków [zł]	0	3 903	-3 903	0	3 903	-3 903
Koszty monitorowania przed progresją[zł]	15 012	4 856	10 157	15 012	4 856	10 157
Koszt działań niepożądanych [zł]	412	1 132	-720	414	1 138	-724
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	6 278	8 421	-2 143	6 304	8 456	-2 152
Koszt BSC [zł]	15 525	11 828	3 697	15 525	11 828	3 697
Koszt diagnostyki i monitorowania po	5 123	7 560	-2 437	5 123	7 560	-2 437

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Ibrutynib	Terapia standardowa	Różnica	Ibrutynib	Terapia standardowa	Różnica
kolejnej linii leczenia [zł]						
Koszt opieki terminalnej [zł]	5 057	5 668	-610	5 057	5 668	-610
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	53 331	[redacted]	[redacted]	53 441	[redacted]
QALY	3,71	1,87	1,84	3,71	1,87	1,84
ICUR [zł/QALY]	-	-	[redacted]	-	-	[redacted]
CUR [zł/QALY]	[redacted]	28 594	-	[redacted]	28 653	-

Tab. 74 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy bez RSS.

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Ibrutynib	Terapia standardowa	Różnica	Ibrutynib	Terapia standardowa	Różnica
Koszt leków [zł]	[redacted]	9 963	[redacted]	[redacted]	10 032	[redacted]
Koszt podania leków [zł]	0	3 903	-3 903	0	3 903	-3 903
Koszty monitorowania przed progresją[zł]	15 012	4 856	10 157	15 012	4 856	10 157
Koszt działań niepożądanych [zł]	412	1 132	-720	414	1 138	-724
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	6 278	8 421	-2 143	6 304	8 456	-2 152
Koszt BSC [zł]	15 525	11 828	3 697	15 525	11 828	3 697
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	5 123	7 560	-2 437	5 123	7 560	-2 437
Koszt opieki terminalnej [zł]	5 057	5 668	-610	5 057	5 668	-610
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	53 331	[redacted]	[redacted]	53 441	[redacted]
QALY	3,71	1,87	1,84	3,71	1,87	1,84
ICUR [zł/QALY]			[redacted]			[redacted]
CUR [zł/QALY]	[redacted]	28 594		[redacted]	28 653	

Tab. 75 Analiza progowa: scenariusz podstawowy.

Opakowanie Ibruvica®	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [zł]			
	NFZ		Wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2 Analiza wrażliwości

Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany przyjętych założeń na wyniki analizy. Największe zwiększenie wartości ICUR (ok. 60%) stwierdzono dla scenariusza z przeżyciem całkowitym modelowanym zgodnie z rozkładem wykładniczym (Tab. 76). Przyjęty w analizie podstawowej rozkład log-normalny cechuje się najlepszym dopasowaniem w kontekście kryteriów statystycznych i jest wiarygodny klinicznie. Testowany w analizie wrażliwości rozkład wykładniczy jest drugi w kolejności pod względem jakości dopasowania.

Działania niepożądane miały marginalny wpływ na wyniki analizy z tego względu podjęto decyzję o braku testowania dodatkowych scenariuszy dla założeń dotyczących działań niepożądanych.

Wyniki pozostałych analiz wskazują, że zmiana parametrów i założeń modelu nie zmieniają w znaczący sposób wyników analizy. Zmiany te nie były jednokierunkowe.

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w tabelach poniżej.

Tab. 76 Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Zmiana względem scenariusza podstawowego			
	Scenariusz bez RSS		Scenariusz z RSS	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
Horyzont analizy 15 lat	19,6%	19,6%	18,8%	18,8%
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem Weibulla	-0,7%	-0,7%	-0,3%	-0,3%
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem wykładniczym	61,7%	61,7%	59,7%	59,7%

Scenariusz	Zmiana względem scenariusza podstawowego			
	Scenariusz bez RSS		Scenariusz z RSS	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
Przeżycie całkowite z uwzględnieniem korekty efektu cross-over	-4,2%	-4,2%	-4,0%	-4,0%
Czas trwania leczenia IBR zgodny z PFS	14,1%	14,1%	14,4%	14,4%
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	-19,3%	-19,3%	-17,6%	-17,6%
Mediana kosztu za diagnostykę	0,1%	0,1%	0,4%	0,4%
Koszt terapii standardowej na podstawie udziałów terapii z Hess 2009	1,0%	1,0%	3,0%	3,0%
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu R-IVAC	-0,5%	-0,5%	-1,6%	-1,6%
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu COP	0,2%	0,2%	0,6%	0,6%
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów	-0,8%	-0,8%	-2,3%	-2,3%
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów	5,8%	5,8%	18,0%	18,0%
Koszt hospitalizacji wg grup JGP S02, S03 i S04	0,3%	0,3%	1,0%	1,0%
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2010	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Doorduijn 2005	7,7%	7,7%	7,7%	7,7%
Pominięcie działań niepożądanych	0,1%	0,1%	0,3%	0,3%

Kolorem czerwonym oznaczono negatywny wpływ założenia na ICUR, natomiast na zielono pozytywny

Tab. 77 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa NFZ.

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Horyzont 15 lat					
Ibrutynib	[redacted]	3,33	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,80	52 711	29 344	-
Różnica	[redacted]	1,54	[redacted]	-	[redacted]
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem Weibulla					
Ibrutynib	[redacted]	3,72	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 103	1,86	51 931	27 882	-
Różnica	[redacted]	1,86	[redacted]	-	[redacted]
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem wykładniczym					
Ibrutynib	[redacted]	2,67	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,54	50 813	33 085	-
Różnica	[redacted]	1,13	[redacted]	-	[redacted]
Przeżycie całkowite z uwzględnieniem korekty efektu cross-over					

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,78	52 647	29 530	-
Różnica	[redacted]	1,93	[redacted]	-	[redacted]
Czas trwania leczenia IBR zgodny z PFS					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	53 331	28 594	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów					
Ibrutynib	[redacted]	4,66	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 009	2,15	58 371	27 101	-
Różnica	[redacted]	2,51	[redacted]	-	[redacted]
Mediana kosztu za diagnostykę					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	53 331	28 594	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Koszt terapii standardowej na podstawie udziałów terapii z Hess 2009					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	3 052	1,87	45 033	24 145	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu R-IVAC					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	70 380	37 735	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu COP					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	47 109	25 258	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	35 104	18 821	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	178 014	95 444	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Koszt hospitalizacji wg grup JGP S02, S03 i S04					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	60 435	32 403	-

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2010					
Ibrutynib	[redacted]	3,68	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,84	53 331	28 931	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Doorduijn 2005					
Ibrutynib	[redacted]	3,13	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,42	53 331	37 653	-
Różnica	[redacted]	1,71	[redacted]	-	[redacted]
Pominięcie działań niepożądanych					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	52 199	27 979	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	-	[redacted]

Tab. 78 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa wspólna.

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Horyzont 15 lat					
Ibrutynib	[redacted]	3,33	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,80	52 821	29 405	-
Różnica	[redacted]	1,54	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem Weibulla					
Ibrutynib	[redacted]	3,72	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 166	1,86	52 036	27 938	-
Różnica	[redacted]	1,86	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem wykładniczym					
Ibrutynib	[redacted]	2,67	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,54	50 924	33 157	-
Różnica	[redacted]	1,13	[redacted]	-	[redacted]
Przeżycie całkowite z uwzględnieniem korekty efektu cross-over					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,78	52 757	29 591	-
Różnica	[redacted]	1,93	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas trwania leczenia IBR zgodny z PFS					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	53 441	28 653	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów					
Ibrutynib	[redacted]	4,66	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 078	2,15	58 482	27 153	-
Różnica	[redacted]	2,51	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana kosztu za diagnostykę					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	53 441	28 653	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt terapii standardowej na podstawie udziałów terapii z Hess 2009					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	3 052	1,87	45 075	24 167	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu R-IVAC					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	70 454	37 775	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu COP					

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	47 234	25 325	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	35 214	18 880	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	178 125	95 503	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt hospitalizacji wg grup JGP S02, S03 i S04					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	60 546	32 462	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2010					
Ibrutynib	[redacted]	3,68	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,84	53 441	28 991	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Doorduijn 2005					
Ibrutynib	[redacted]	3,13	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,42	53 441	37 731	-
Różnica	[redacted]	1,71	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pominięcie działań niepożądanych					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	52 303	28 035	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 79 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa NFZ.

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Horyzont 15 lat					
Ibrutynib	[redacted]	3,33	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,80	52 711	29 344	-
Różnica	[redacted]	1,54	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem Weibulla					
Ibrutynib	[redacted]	3,72	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 103	1,86	51 931	27 882	-
Różnica	[redacted]	1,86	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem wykładniczym					
Ibrutynib	[redacted]	2,67	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,54	50 813	33 085	-
Różnica	[redacted]	1,13	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite z uwzględnieniem korekty efektu cross-over					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,78	52 647	29 530	-
Różnica	[redacted]	1,93	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas trwania leczenia IBR zgodny z PFS					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	53 331	28 594	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów					
Ibrutynib	[redacted]	4,66	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 009	2,15	58 371	27 101	-
Różnica	[redacted]	2,51	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana kosztu za diagnostykę					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	53 331	28 594	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt terapii standardowej na podstawie udziałów terapii z Hess 2009					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	3 052	1,87	45 033	24 145	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu R-IVAC					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	70 380	37 735	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu COP					

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	47 109	25 258	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	35 104	18 821	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	178 014	95 444	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt hospitalizacji wg grup JGP S02, S03 i S04					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	60 435	32 403	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2010					
Ibrutynib	[redacted]	3,68	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,84	53 331	28 931	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Doorduijn 2005					
Ibrutynib	[redacted]	3,13	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,42	53 331	37 653	-
Różnica	[redacted]	1,71	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pominięcie działań niepożądanych					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 963	1,87	52 199	27 979	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 80 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa wspólna.

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Horyzont 15 lat					
Ibrutynib	[redacted]	3,33	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,80	52 821	29 405	-
Różnica	[redacted]	1,54	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem Weibulla					
Ibrutynib	[redacted]	3,72	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	9 166	1,86	52 036	27 938	-
Różnica	[redacted]	1,86	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem wykładniczym					
Ibrutynib	[redacted]	2,67	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,54	50 924	33 157	-
Różnica	[redacted]	1,13	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite z uwzględnieniem korekty efektu cross-over					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,78	52 757	29 591	-
Różnica	[redacted]	1,93	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas trwania leczenia IBR zgodny z PFS					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	53 441	28 653	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów					
Ibrutynib	[redacted]	4,66	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 078	2,15	58 482	27 153	-
Różnica	[redacted]	2,51	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana kosztu za diagnostykę					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	10 032	1,87	53 441	28 653	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt terapii standardowej na podstawie udziałów terapii z Hess 2009					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	3 052	1,87	45 075	24 167	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu R-IVAC					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	70 454	37 775	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu COP					

	Koszty leków [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR	ICUR [zł/QALY]
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	47 234	25 325	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	35 214	18 880	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	178 125	95 503	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt hospitalizacji wg grup JGP S02, S03 i S04					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	60 546	32 462	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2010					
Ibrutynib	[redacted]	3,68	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,84	53 441	28 991	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Doorduijn 2005					
Ibrutynib	[redacted]	3,13	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,42	53 441	37 731	-
Różnica	[redacted]	1,71	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pominięcie działań niepożądanych					
Ibrutynib	[redacted]	3,71	[redacted]	[redacted]	-
Terapia standardowa	10 032	1,87	52 303	28 035	-
Różnica	[redacted]	1,84	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 81 Progowa cena zbytu netto względem ICUR: analiza wrażliwości.

Scenariusz	Opakowanie Imbruvica®	Progowa cena zbytu netto [zł]			
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Horyzont analizy 15 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Opakowanie Imbruvica®	Progowa cena zbytu netto [zł]			
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Przeżycie wolne od progresji choroby modelowane zgodnie z rozkładem Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite modelowane zgodnie z rozkładem wykładniczym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite z uwzględnieniem korekty efektu cross-over	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas trwania leczenia IBR zgodny z PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana kosztu za diagnostykę	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt terapii standardowej na podstawie udziałów terapii z Hess 2009	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu R-IVAC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Opakowanie Imbruvica®	Progowa cena zbytu netto [zł]			
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia na podstawie schematu COP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: najmniejsza wartość wskazana przez ekspertów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty rutynowej opieki medycznej: największa wartość wskazana przez ekspertów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt hospitalizacji wg grup JGP S02, S03 i S04	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Beusterien 2010	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie użyteczności wynikające z progresji według Doorduijn 2005	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pominięcie działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3 Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej są zbieżne z wynikami analizy podstawowej.

Tab. 82 Wyniki analizy probabilistycznej.

Perspektywa	Porównanie	Średni koszt ogółem [zł]	Średnie QALY
Perspektywa NFZ			
z RSS	ibrutynib	[redacted]	[redacted]
	terapia standardowa	53 981	2,00
Bez RSS	ibrutynib	[redacted]	[redacted]
	terapia standardowa	54 167	2,01
Wariant bez RSS			
z RSS	ibrutynib	[redacted]	[redacted]
	terapia standardowa	54 062	2,01
Bez RSS	ibrutynib	[redacted]	[redacted]
	terapia standardowa	54 030	1,96

Ryc. 12 Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika.

[redacted]

Ryc. 13 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika.

Ryc. 14 Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa wspólna.

Ryc. 15 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa wspólna.

Ryc. 16 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.

Ryc. 17 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.

Ryc. 18 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS, perspektywa wspólna.

Ryc. 19 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa wspólna

4 OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednie lub pośrednie ibrutynibu z poszczególnymi schematami chemioterapii stosowanymi w Polsce. Mała liczba i niska jakość badań dla innych interwencji niż ibrutynib jest związana z relatywnie małą liczbą pacjentów, gdyż MCL jest chorobą rzadką, sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416)[68,69] oraz różnorodnością schematów stosowanych w leczeniu MCL. W toku przeglądu systematycznego analizy klinicznej odnaleziono badanie Hess 2009[8] umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z terapią standardową. Komparator określony jako terapia standardowa to różne leki stosowane w leczeniu pacjentów z MCL dobierane indywidualnie do pacjenta przez lekarza prowadzącego terapię. Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL oraz brak dobrej jakości badań klinicznych dla proponowanych w toku powstawania wniosku komparatorów, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, wyniki badania dot. realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL)[10] oraz wskazania ekspertów klinicznych zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z terapią standardową. Jest to koncepcja, w której określa się kilka wybranych sposobów leczenia MCL, a poszczególne dla nich wyniki są uśrednione. Wydaje się, że w przypadku tak dużego rozrzutu możliwości leczenia MCL zagregowane dane o skuteczności i bezpieczeństwie w sposób możliwie najbardziej wiarygodny oddadzą rzeczywistą praktykę kliniczną. [redacted] W ramach terapii standardowej u pacjentów z badania Hess 2009[8] zastosowano wybraną monoterapię. Najczęściej wskazywane (obejmujące 65% leczonych) to dożylne zastosowanie gemcytabiny oraz fludarabiny. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z *Advisory Board*[1] uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji.[1] Podsumowując biorąc pod uwagę brak danych dla poszczególnych schematów chemioterapii oraz opinie ekspertów podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Hess 2009 do określenia skuteczności terapii standardowej będącego odzwierciedleniem praktyki klinicznej w Polsce.

Innym ograniczeniem analizy, typowym dla tego rodzaju analiz, jest konieczność ekstrapolacji krzywych przeżycia w dożywotnim horyzoncie czasowym. Kluczowa dla wyników analizy jest zwłaszcza ekstrapolacja krzywej OS. Dokonując wyboru rodzaju krzywej parametrycznej porównywano kształty poszczególnych krzywych z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL. Ponadto wykonano walidację zewnętrzną oszacowania przeżycia całkowitego ekstrapolowanego

na podstawie danych z badania RAY w odniesieniu do skompilowanych dane z 3 badań dla ibrutynibu: RAY, SPARK i jednoramiennego badania 1104, która wskazuje na konserwatywność przyjętych założeń. W modelu wykonano analizy wrażliwości, w ramach której testowano zmianę założeń dotyczących modelowania OS.

W ramach przeglądu użyteczności nie odnaleziono opublikowanych wartości dla populacji MCL, które mogłyby zostać wykorzystane do sparametryzowania modelu. W badaniu RAY zostały wykonane pomiary EQ-5D, które pozwoliły na oszacowanie użyteczności dla stanu bazowego, PFS na leczeniu ibrutynibem oraz użyteczności po progresji choroby. Z uwagi na metodykę zbierania danych nie było możliwe określenie użyteczności dla pozostałych stanów z modelu, tj. stanu PFS na kolejnej linii leczenia oraz zmniejszenia użyteczności po wystąpieniu działań niepożądanych. Pomiary EQ-5D były wykonywane w określonych punktach czasowych a nie w powiązaniu z wystąpieniem zdarzenia (działanie niepożądane, progresja). Pacjenci z działaniami niepożądanymi o największym nasileniu mogli przedwcześnie zaprzestawać terapii (przed dokonaniem pomiaru użyteczności) lub mogli mieć pomiar w dłuższym okresie od wystąpienia zdarzenia. Użyteczności z badania RAY nie zostały opublikowane, ale szczegółową metodykę i wyniki oszacowania zamieszczono w aneksie. Nie odnaleziono badań użyteczności dla populacji pacjentów z MCL dla stanów występujących w modelu, z tego względu posłużono się badaniami w zbliżonej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi (grupa do której należy MCL). Przy wyborze badania kierowano się występowaniem wartości różnicy pomiędzy stanem PFS a stanem po progresji, metodą przeprowadzenia badania, populacją oraz charakterystyką i przebiegiem choroby. Starano się by w miarę możliwości zestaw użyteczności wprowadzony do modelu wyznaczony był jedną metodą, gdyż zastosowanie różnych metod wyznaczania użyteczności wprowadza niepewność oszacowań, co zostało podkreślone przez irlandzką agencję HTA.[70] W analizie uwzględniono wyniki badania Beusterien 2010, tj. jedynego badania, na podstawie którego możliwe było określenie użyteczności dla stanu PFS na kolejnej linii leczenia. W badaniu tym wartość dla stanu PFS różniła się od wartości raportowanej w badaniu RAY. Z tego względu w celu zachowania wiarygodności do modelu ekonomicznego wprowadzono względną zmianę użyteczności po wystąpieniu PFS na kolejnej linii leczenia oszacowaną na podstawie danych z Beusterien 2010. Różnica użyteczności dla stanów przed i po progresji w badaniu Beusterien 2010 wyniosła 12,8%. Zwiększenie użyteczności z powodu PFS na kolejnej linii leczenia oszacowane na podstawie badania Beusterien 2010 wyniosło 4,41%.

5 DYSKUSJA

Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Analiza w scenariuszu podstawowym wykonana została w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat). Takie założenie wynikało z wpływu leczenia na przeżycie pacjentów. Przyjęty horyzont pozwala na obserwację skutków terapii w ciągu całego życia modelowanej kohorty. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz uwzględniający zmniejszenie horyzontu czasowego analizy. Należy mieć na uwadze, że skracanie horyzontu nie ma uzasadnienia klinicznego, jednak pozwala sprawdzić, jak wyniki z końca horyzontu wpływają na wnioski z analizy.

Terapię ibrutynibem porównano z najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii refundowanymi w Polsce, które utworzyły wspólny komparator określony jako terapia standardowa. Schematy uwzględnione w ramach terapii standardowej odzwierciedlają praktykę kliniczną w Polsce, gdyż zostały określone na podstawie wyników badania ankietowego EPIC MCL [redacted] Proces wyboru komparatora i jego uzasadnienie opisano szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku.[11]

Wpływ ibrutynibu na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) został określony na podstawie wyników badania randomizowanego ibrutynibu (RAY). Skuteczność terapii standardowej została określona na podstawie wyników porównania pośredniego metodą Buchera poprzez wspólną interwencję – temsyrolimus. Przed wykonaniem porównania pośredniego zbadano heterogeniczność badań. Nie zidentyfikowano znaczących różnic pomiędzy badaniami, które mogłyby ograniczać wiarygodność porównania pośredniego. Charakterystyka populacji obu badań była podobna w zakresie parametrów mających wpływ na rokowanie pacjentów.

Zużycie zasobów zróżnicowano w zależności od występowania odpowiedzi i jej poziomu. Dane wejściowe dla zużycia zasobów określono na podstawie wyników ankiety skierowanej do 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z populacji wnioskowanej. Przeprowadzono ankietę z uwagi na brak opublikowanych danych dotyczących zużycia zasobów w Polsce dla chorych z MCL.[55] Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych NFZ i MZ.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu. Ostatecznie w modelu znalazły się użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania RAY: stan bazowy, stan PFS podczas leczenia ibrutynibem oraz stan po progresji. Wykorzystano te użyteczności z uwagi na zgodność populacji z badania z populacją wnioskowaną. Analiza wyników badania RAY nie pozwoliła na wiarygodne określenie wpływu PFS na kolejnej linii leczenia oraz działań niepożądanych na użyteczność stanu zdrowia. Ponadto dane dotyczące użyteczności po progresji cechują się niepewnością ze względu na mniejszą

liczbę pomiarów oraz występowaniem *cross-over* u części pacjentów leczonych temsyrolimusem. W konsekwencji w analizie wykorzystano również wyniki innych badań. Nie odnaleziono badań użyteczności dla populacji pacjentów z MCL dla stanów występujących w modelu z tego względu posłużono się badaniem w zbliżonej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi. Przy wyborze badania kierowano się występowaniem wartości różnicy pomiędzy stanem PFS a stanem po progresji, metodą przeprowadzenia badania, populacją oraz charakterystyką i przebiegiem choroby. Starano się by w miarę możliwości zestaw użyteczności wprowadzony do modelu wyznaczony był jedną metodą. Tym samym podjęto decyzję o wykorzystaniu informacji z badania Beusterien 2010. Badanie przeprowadzono w populacji generalnej Wielkiej Brytanii metodą loterii. Oceniane stany zdrowia dotyczyły populacji z przewlekłą białaczką limfocytową. Z uwagi na inną wartość dla stanu PFS niż w badaniu RAY posłużono się wartościami względnymi oszacowanymi na podstawie wyników badania Beusterien 2010. Badanie Tolley 2013, również przeprowadzone w populacji z CLL wykorzystano uzupełniająco do określenia zmniejszenia użyteczności z powodu działań niepożądanych.

Wyniki

Stosowanie ibrutynibu, w scenariuszu bez RSS, pozwala na uzyskanie dodatkowego QALY w porównaniu do obecnie stosowanych schematów chemioterapii. Wynika to z wydłużenia czasu bez progresji, przeżycia całkowitego a także poprawie jakości życia pacjentów stosujących ibrutynib. Zastąpienie terapii standardowej ibrutynibem z perspektywy Płatnika bez uwzględnienia RSS wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym [redacted] w 30-letnim horyzoncie czasowym. Różnica w koszcie całkowitym jest determinowana przede wszystkim kosztem leku. Ibrutynib w przeciwieństwie do chemioterapii nie jest podawany przez ściśle określony czas (kilka cyklów), ale jest podawany ciągle do momentu wystąpienia progresji. Zaobserwowane oszczędności związane z leczeniem ibrutynibem zamiast dotychczasową chemioterapią wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania). Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykiem. Jak wykazała analiza wrażliwości działania niepożądane mają marginalny wpływ na wyniki analiza. Tym samym niepewność dotycząca działań niepożądanych nie ogranicza w znaczący sposób wiarygodności uzyskanych wyników. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu inkrementalnego do poziomu [redacted] Wartość ICUR dla scenariusza z RSS wyniosła [redacted]. Zmiana perspektywy analizy na

wspólną ma marginalny wpływ na uzyskiwane wyniki, co jest związane z odpłatnością pacjenta tylko za niektóre leki. Ponadto odpłatność za leki dla pacjenta jest relatywnie mała i dotyczy leków stosowanych wspomagająco w leczeniu. Wszystkie chemioterapeutyki są bezpłatne dla pacjenta.

Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono opis 8 analiz ekonomicznych dla populacji pacjentów z opornym lub nawracającym chłoniakiem z komórek płaszcza. Wszystkie zidentyfikowane analizy przeprowadzone zostały w oparciu o dane z krótszego okresu obserwacji, a ich wyniki są spójne z wynikiem uzyskanym w analizie AOTMiT 2016.[67] Biorąc pod uwagę fakt, że niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy AOTMiT 2016 i została przeprowadzona na tym samym modelu ekonomicznym (po aktualizacji danych) można wnioskować, że uzyskane wyniki są spójne z wynikami innych analiz z dokładnością do dostępności danych wejściowych w zakresie efektywności interwencji.

6 WNIOSKI

Stosowanie ibrutynibu pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu do dotychczas stosowanego leczenia. Wynika to z wydłużenia czasu wolnego od progresji, przeżycia całkowitego a także poprawie jakości życia pacjentów stosujących ibrutynib.

Zastąpienie terapii standardowej ibrutynibem wiąże się z dodatkowym kosztem wynikającym w głównej mierze z kosztu substancji czynnej. Ibrutynib w przeciwieństwie do chemioterapii nie jest podawany przez ściśle określony czas (kilka cykli), ale jest podawany ciągle do momentu wystąpienia progresji. Zaobserwowane oszczędności związane z leczeniem ibrutynibem zamiast dotychczasową chemioterapią wynikają z mniejszych kosztów podania, gdyż ibrutynib jest podawany doustnie w przeciwieństwie do chemioterapeutyków, które są podawane w większości dożylnie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie kosztów kolejnej linii leczenia, leczenia objawowego, terminalnego, co jest związane z dłuższym okresem PFS na ibrutynibie a tym samym z odsunięciem w czasie wystąpienia tych kosztów (mniejsze koszty wynikają z ich zdyskontowania).

Koszty leczenia działań niepożądanych były mniejsze dla ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową. Wynik analizy dla działań niepożądanych należy interpretować ostrożnie z uwagi, że profil działań niepożądanych jest determinowany stosowanymi substancjami. W analizie uwzględniono działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykiem. Jak wykazała analiza wrażliwości działania niepożądane mają marginalny wpływ na wyniki analizy. Tym samym niepewność dotycząca działań niepożądanych nie ogranicza w znaczący sposób wiarygodności uzyskanych wyników.

[redacted]

Wyniki większości analiz wrażliwości wskazują, że zmiana parametrów i założeń modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy. Zmiany te nie były również jednokierunkowe.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania ibrutynibu u pacjentów z MCL z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed[71],
- Cochrane[72],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination)*[73],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*)[74],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)[75],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)[76],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*)[77],
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*)[78],
- AOTMiT[79].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 4 kwietnia 2022 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tab. 83, Tab. 84, Tab. 85).

Tab. 83 Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(mantle cell AND lymphoma) OR MCL	16 041
#2	ibrutinib OR Ibrutinib exp. OR Imbruvica	3 026
#3	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"	1 731 706
#4	#1 AND #2 AND #3	12
Data ostatniego przeszukania: 4 kwietnia 2022		

Tab. 84 Strategia przeszukania w bazie Cochrane

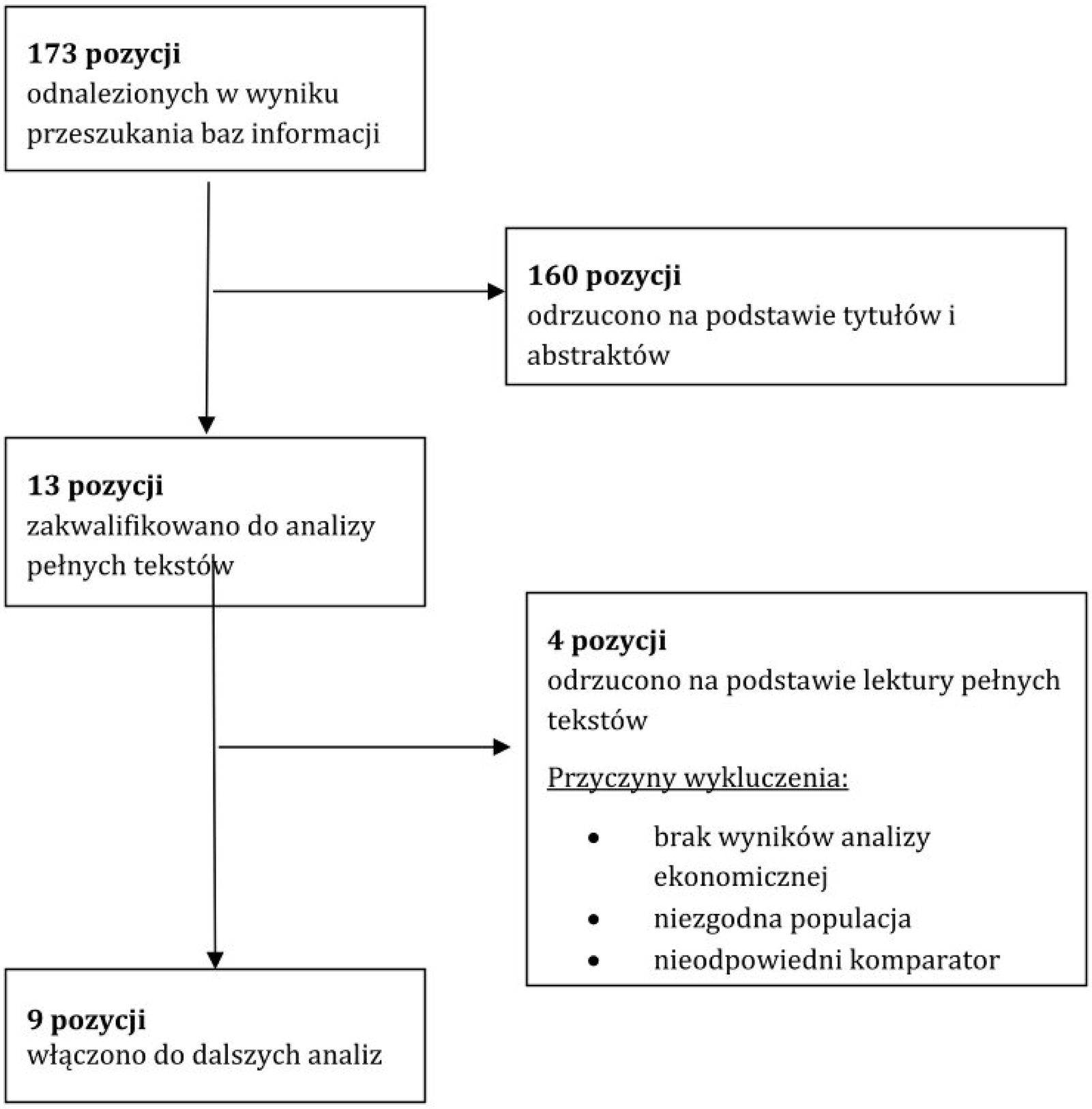
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(mantle cell AND lymphoma) OR MCL	1 061
#2	ibrutinib OR Ibrutinib exp. OR Imbruvica	659
#3	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" 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")	66 066
#4	#1 AND #2 AND #3	1
Data ostatniego przeszukania: 4 kwietnia 2022		

Tab. 85 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	ibrutinib	26	1
SMC	ibrutinib	13	1
DARE	Any field: ibrutinib	14	0
ISPOR	ibrutinib	56	4
CADTH	ibrutinib	6	1
AOTMiT	ibrutynib	41	1
NCPE	ibrutinib	4	1
Data ostatniego przeszukania: 4 kwietnia 2022			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 173 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 9 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 8 analiz (opisanych w 9 publikacjach). Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Ryc. 20).

Ryc. 20 Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. ibrutynibu we wnioskowanej populacji docelowej



7.2 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z MCL przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 4 kwietnia 2022 roku. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 86).

Tab. 86 Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z MCL w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(mantle cell AND lymphoma) OR MCL	16 041
#2	(utilit* OR “quality of life” OR “quality adjusted life year” OR QALY OR “health related quality of life” OR HRQoL OR “health gain”))	711 475
#3	(Euroqol OR EQ-5D OR “short form 36” OR SF-36 OR “short form 6D” OR SF-6D OR “time trade off” OR TTO OR “standard gamble” OR SG OR “Health Utility Index” OR “Health Utilities Index” OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR “quality of well being” OR QWB)	122 88
#4	#1 AND #2 AND #3	11
Data ostatniego przeszukania: 4 kwietnia 2022		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 11 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych w analizie na poziomie pełnych tekstów nie uwzględniono żadnej publikacji. W związku z brakiem zidentyfikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z MCL przeprowadzono przeszukanie w szerszej populacji, tj. pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 87).

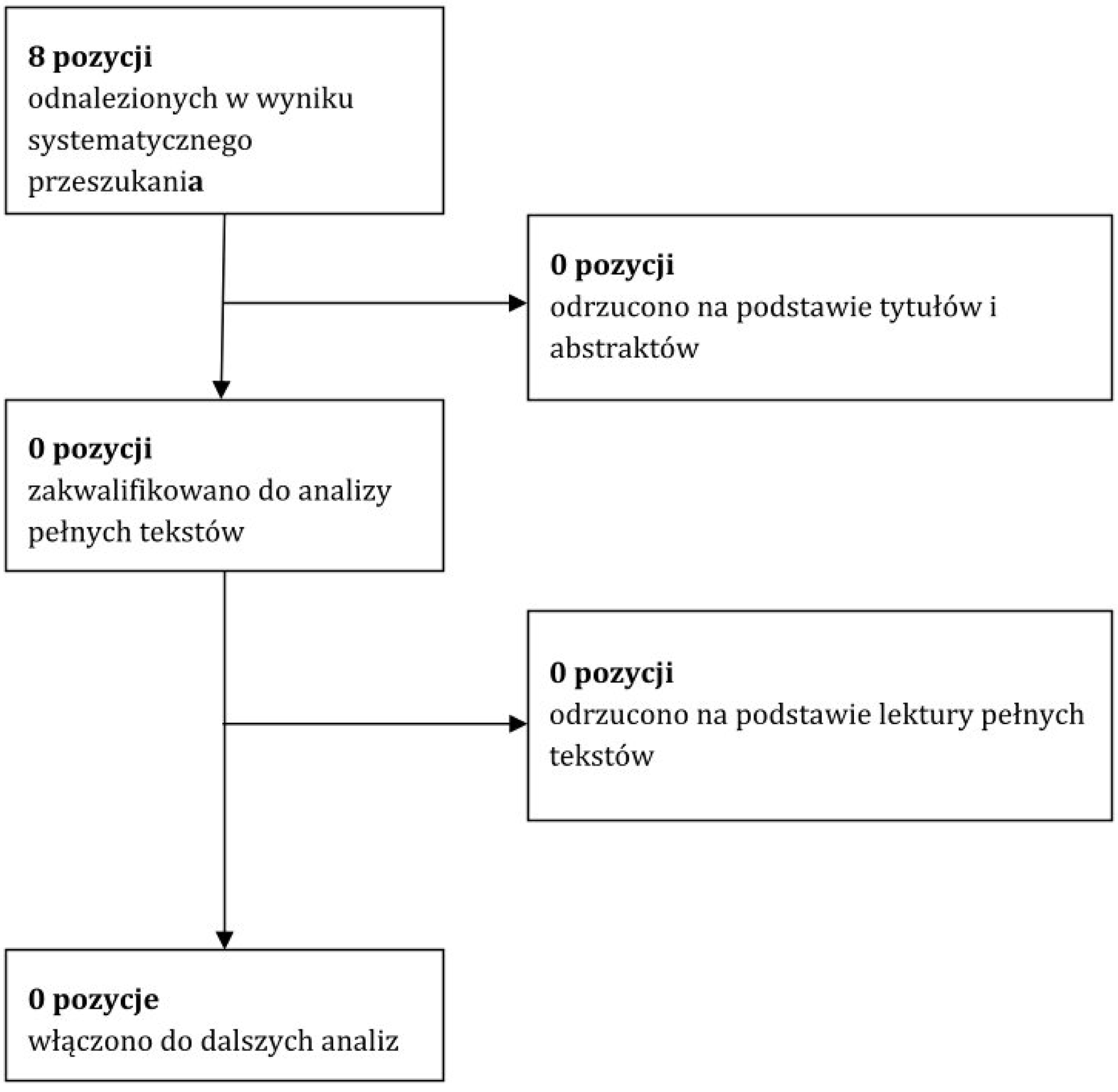
Tab. 87 Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(((((non-hodgkins OR (mantle cell) OR follicular OR indolent) AND lymphoma) OR NHL OR MCL)) OR ((chronic AND (lymphocytic OR lymphoblastic OR lymphoid) AND (leukaemia OR leukemia)) OR CLL)	80 366
#2	(utilit* OR “quality of life” OR “quality adjusted life year” OR QALY OR “health related quality of life” OR HRQoL OR “health gain”))	711 475
#3	(Euroqol OR EQ-5D OR “short form 36” OR SF-36 OR “short form 6D” OR SF-6D OR “time trade off” OR TTO OR “standard gamble” OR SG OR “Health Utility Index” OR “Health Utilities Index” OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR “quality of well being” OR QWB)	122 88
#4	#1 AND #2 AND #3	68
Data ostatniego przeszukania: 4 kwietnia 2022		

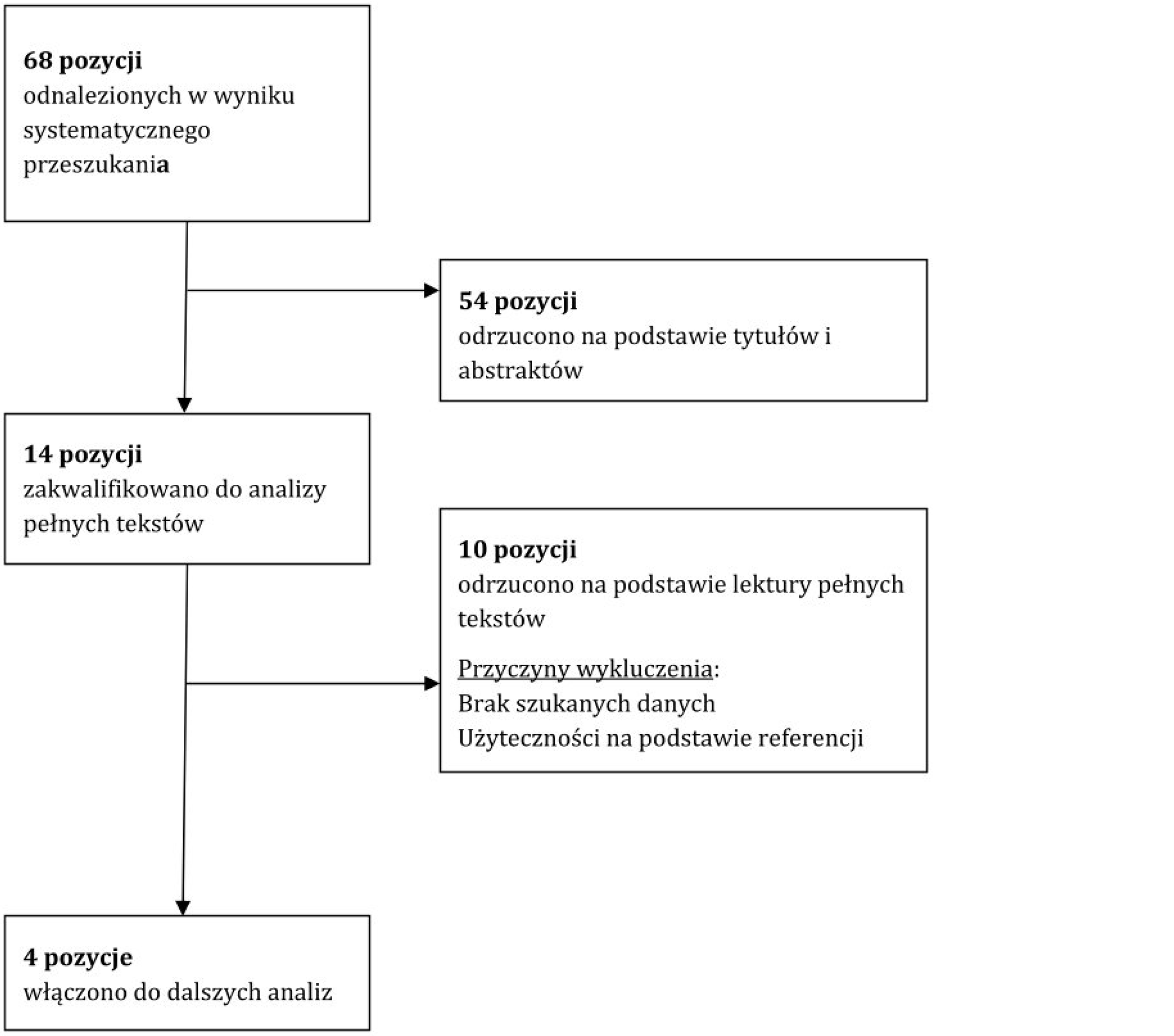
W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 68 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 14 prac.

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 4 publikacji, których wyniki opisano w rozdziale 2.7. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w poniższej tabeli (Tab. 88).

Ryc. 21 Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z MCL



Ryc. 22 Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi



Tab. 88 Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Kosmas 2015[24]	TTO	**Cel badania:** oszacowanie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z CLL w zależności od linii leczenia i stanu choroby **Badania grupa:** populacja ogólna **Charakterystyka grupy:** 100 osób **Państwo:** Wielka Brytania	-

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Tolley 2013[23]	TTO	**Cel badania:** Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z CLL w końcowym stadium, opornych na I lub II linię leczenia **Badania grupa:** populacja ogólna **Charakterystyka grupy:** 110 osób **Państwo:** Wielka Brytania	Spadek użyteczności związany z zdarzeniami niepożądanymi
Beusterien 2010[22]	SG	**Cel badania:** Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia związanych z leczeniem CLL **Badania grupa:** populacja ogólna **Charakterystyka grupy:** 89 osób **Państwo:** Wielka Brytania (Anglia, Szkocja)	Spadek użyteczności związany z progresją, wzrost użyteczności dla braku progresji w kolejnej linii spadek użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi
Doorduijn 2005[21]	EQ-5D	**Cel badania:** Ocena wpływu stosowania chemioterapii na jakość życia pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym **Badania grupa:** pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi **Charakterystyka grupy:** 132 osoby **Państwo:** Holandia	Spadek użyteczności związany z progresją

7.3 Struktura schematów dla terapii standardowej w Polsce

Cel analizy

Określenie struktury schematów chemioterapii w Polsce dla komparatora określonego jako terapia standardowa.

Metoda

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.4 Struktura schematów w kolejnej linii leczenia

Metodyka określenia struktury schematów kolejnej linii leczenia była tożsama z wykorzystaną do określenia struktury schematów dla terapii standardowej. Z tym że źródłem danych do określenia struktury schematów kolejnej linii leczenia byli pacjenci z >2 liniami leczenia.

[redacted]

[redacted]

7.5 Projekt programu lekowego[80]

IBRUTYNIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (ICD10 C 85.7, C 83.1, C 83.8)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]

[redacted]		[redacted]

7.6 Metodyka dopasowania parametrycznego krzywych

Poniżej opisano sposób analizy danych dla OS i PFS z publikacji komparatora.

Pierwszym krokiem było sczytanie wartości z wykresu Kaplana-Meiera dla PFS i OS. Wartości te wykorzystano do wygenerowania danych dla pseudopojedynczych pacjentów zgodnie z metodą Hoyla i Henleya.[81] Metoda ta wymaga podania liczby pacjentów rozpoczynających badanie oraz liczby cenzurowanych pacjentów. Trafność metody zwiększa się, gdy w publikacji są zawarte informacje dotyczące precyzji oszacowania krzywej, tj. błąd standardowy, przedziały ufności, liczby pacjentów w kolejnych punktach czasowych analizy. Posiadanie kompletnych danych wymienionych wyżej pozwoliłoby na odtworzenie tablicy danych dla pojedynczych pacjentów prawie identycznej z rzeczywistą. Jednakże w większości publikacji nie są zamieszczone tak szczegółowe dane. Dane o pacjentach narażonych na ryzyko w kolejnych okresach obserwacyjnych są wystarczające do odtworzenia zestawu danych dla pseudopojedynczych pacjentów o rozsądnej wiarygodności. Dane o liczbie cenzurowanych pacjentów pozwalają na osiągnięcie większej wiarygodności.

W przypadku braku raportowania odsetka pacjentów narażonych na ryzyko, wykorzystano wejściową liczbę pacjentów do określenia przewidywanych zdarzeń i cenzurowań. Krzywe przeżycia zostały wykreślone poprzez wykonanie parametrycznej analizy przeżycia dla danych pseudopojedynczych pacjentów. Krzywe te zostały porównane z krzywymi raportowanymi w publikacji w celu zweryfikowania replikacji danych.

Proces dopasowania krzywych do danych został przeprowadzony zgodnie z opisem w publikacji Ishak 2013.[82]

1. Wykonano eksploracyjną analizę w postaci wykresów w celu wyboru właściwego rozkładu (spośród wykładniczego, Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego i Gompertza).
2. Wybrano rozkład na podstawie kryteriów statystycznych AIC i BIC, wizualnej oceny przebiegu krzywej oraz klinicznego prawdopodobieństwa przebiegu krzywych (porównanie z innymi dostępnymi krzywymi).
3. Zaplanowano ocenę dopasowania krzywej poprzez porównanie wyników dopasowania z innymi opublikowanymi danymi, o ile takie dane byłyby dostępne.

7.7 Porównanie pośrednie

Wykonano porównanie pośrednie między ibrutynibem a terapią standardową przez wspólny komparator temsyrolimus. Przed wykonaniem porównania pośredniego zbadano heterogeniczność badań w celu oceny wiarygodności wyników porównania pośredniego. Wyniki porównania heterogeniczności badań opisano w rozdziale 2.5.

W porównaniu pośrednim wykorzystano dane dla ramienia temsyrolimusu z badania Hess 2009 o zbieżnym dawkowaniu jak w badaniu RAY. Wyniki z drugiego ramienia temsyrolimusu badania Hess 2009 nie analizowano z uwagi na odmienne dawkowanie temsyrolimusu. Wykorzystano dane z badania RAY dla mediany obserwacji wynoszącej 38,7 mies.[15]

7.8 Korekta efektu *cross-over* w badaniu RAY

Cel analizy

W badaniu RAY dla pacjentów w ramieniu temsyrolimusu w przypadku progresji choroby dopuszczalne było zastosowanie ibrutynibu (*cross-over*).

Występowanie *cross-over* nie wpływa na wyniki w zakresie PFS (gdyż progresja występuje przed *cross-over*), natomiast może zaburzać wyniki w zakresie OS jako, że przeżycie w ramieniu temsyrolimusu stanowi wypadkową przeżycia związanego z terapią temsyrolimusem oraz zastosowania ibrutynibu po progresji choroby. W przypadku gdy ibrutynib jest terapią efektywną, uwzględnienie go po progresji w ramieniu komparatora wpływać będzie na zaniżenie różnic między interwencją, a komparatorem w zakresie przeżycia.

Istnieją różne metody statystyczne pozwalające na dostosowanie oszacowania przeżycia w przypadku występowania możliwości zamiany terapii, jednak każda wiąże się z istotnymi założeniami i ograniczeniami. „Proste" dostosowanie polegające na cenzorowaniu pacjentów w momencie zmiany terapii („naiwne cenzorowanie") lub całkowite wykluczenie takich pacjentów z analizy wiąże się z wysokim ryzkiem zaburzenia wyników (*selection bias*). Wiąże się to z zaburzeniem równowagi między grupami uzyskanej w efekcie randomizacji w przypadku gdyby zamian terapii wiązała się z którymś z czynników prognostycznych lub charakterystyk pacjentów, np. w przypadku gdy pacjenci z niekorzystnym rokowaniem w większym stopniu zmieniają terapię.

Istnieją również bardziej złożone metody, które pozwalają na oszacowanie niezaburzonego zysku w zakresie przeżycia pod warunkiem spełnienia określonych założeń:

- metoda *Rank-Preserving Structural Failure Time Model* (RPSFTM) – metoda bazująca na randomizacji w celu określenia rzeczywistych czasów przeżycia, tj. czasów, które byłyby obserwowane w przypadku braku *cross-over*,
- metoda *Inverse Probability of Censoring Weights Method* (IPCW) – metoda „obserwacyjna", w ramach której dane dla pacjentów zmieniających terapię są cenzorowane, przy czym w odróżnieniu od „naiwnego cenzorowania" pozostałe obserwacje są ważone tak, aby zredukować zaburzenie wywołane przez cenzorowanie.

Celem analizy jest określenie efektu leczenia z korektą efektu *cross-over* dla przeżycia całkowitego i zastosowanie uzyskanego oszacowania w modelu ekonomicznym.

Metoda analizy danych

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

[redacted]

7.9 Wyniki ankiety wśród ekspertów

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]				
	[redacted]	[redacted]				
[redacted]						

7.10 Analiza użyteczności z badania RAY (wykonana przez twórców modelu ekonomicznego)

7.10.1 Analiza przeprowadzona na podstawie brytyjskich norm

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7.10.2 Analiza przeprowadzona dla polskich norm

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

7.11 Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie danych z tablicy trwania życia z 2019 opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny (GUS). Nie korzystano z prawdopodobieństwa zgonu z 2020 roku ze względu na dużą liczbą zgonów spowodowanych pandemią COVID-19 w 2020 roku.

Tab. 102 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci i wieku na podstawie tablicy trwania życia z 2019 roku opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny.[88]

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00391	0,00366	51	0,00701	0,00264
1	0,00027	0,00021	52	0,00768	0,00288
2	0,00018	0,00014	53	0,00840	0,00317
3	0,00012	0,00010	54	0,00921	0,00350
4	0,00010	0,00008	55	0,01013	0,00389
5	0,00009	0,00008	56	0,01117	0,00434
6	0,00009	0,00008	57	0,01231	0,00485
7	0,00009	0,00009	58	0,01353	0,00543
8	0,00009	0,00009	59	0,01480	0,00606
9	0,00009	0,00009	60	0,01613	0,00672
10	0,00009	0,00009	61	0,01754	0,00739
11	0,00010	0,00009	62	0,01907	0,00808
12	0,00011	0,00009	63	0,02075	0,00880
13	0,00013	0,00011	64	0,02255	0,00958
14	0,00018	0,00013	65	0,02441	0,01044
15	0,00025	0,00015	66	0,02625	0,01137
16	0,00035	0,00018	67	0,02804	0,01239
17	0,00047	0,00021	68	0,02978	0,01349
18	0,00060	0,00023	69	0,03155	0,01469
19	0,00070	0,00024	70	0,03342	0,01603
20	0,00077	0,00023	71	0,03548	0,01752
21	0,00082	0,00023	72	0,03778	0,01921
22	0,00086	0,00023	73	0,04029	0,02105
23	0,00090	0,00023	74	0,04313	0,02312
24	0,00095	0,00024	75	0,04629	0,02537
25	0,00100	0,00025	76	0,04980	0,02776
26	0,00104	0,00025	77	0,05371	0,03037
27	0,00109	0,00026	78	0,05813	0,03338
28	0,00115	0,00028	79	0,06331	0,03710
29	0,00123	0,00030	80	0,06946	0,04186
30	0,00132	0,00032	81	0,07674	0,04794
31	0,00142	0,00035	82	0,08541	0,05564
32	0,00152	0,00038	83	0,09506	0,06463
33	0,00161	0,00041	84	0,10515	0,07441

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
34	0,00170	0,00045	85	0,11528	0,08453
35	0,00179	0,00050	86	0,12517	0,09471
36	0,00189	0,00055	87	0,13501	0,10497
37	0,00201	0,00060	88	0,14521	0,11563
38	0,00214	0,00066	89	0,15624	0,12711
39	0,00229	0,00073	90	0,16838	0,13962
40	0,00247	0,00080	91	0,18217	0,15386
41	0,00268	0,00089	92	0,19681	0,16907
42	0,00293	0,00100	93	0,21230	0,18528
43	0,00321	0,00113	94	0,22864	0,20247
44	0,00353	0,00127	95	0,24582	0,22065
45	0,00389	0,00144	96	0,26384	0,23979
46	0,00430	0,00161	97	0,28267	0,25988
47	0,00475	0,00180	98	0,30229	0,28088
48	0,00526	0,00200	99	0,32267	0,30276
49	0,00581	0,00220	100	0,34377	0,32546
50	0,00639	0,00241			

7.12 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 103
Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).[13]

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. *Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.*	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 2.10, 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 7.1, 7.13
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy.
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Uwzględniono
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Rozdział 3.1
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	
• 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.	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 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.	Uwzględniono, Rozdział 2.9
§ 5.8 Jeżeli wartości (…) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (…).	Rozdział 2.7.1, 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.10
• uzasadnienie zakresów zmienności;	
• oszacowania (…) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (…) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 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.	Rozdział 7.1, 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

7.13 Odnalezione analizy ekonomiczne

Tab. 104 Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2018[89], Tappenden 2019[90]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Rytuksymab + chemioterapia	Model Markowa CUA	15 lat	UK Płatnika publicznego	Inkrementalne QALY: 0,94 ICUR: 62 650 GBP / QALY	3,5%
AOTMiT 2016[91]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Wybór lekarza	Partioned survival model CUA	15 lat	Polska, NFZ, NFZ + pacjent	QALY: Ibrutynib: 1,80 Wybór lekarza: 0,87 Inkrementalne: 0,92 ICUR: 789 185 zł / QALY (bez RSS)	5% koszty 3,5% efekty
SMC 2016[92]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Wybór lekarza	Partioned survival model CUA	15 lat	Szkocja, Płatnika publicznego	ICUR: 41 798 GBP / QALY	bd
CADTH 2016[93]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Terapia standardowa	Partioned survival model CUA	10 lat	Kanada, Płatnika publicznego	Inkrementalne QALY: 0,86 ICUR: 201 671 $ / QALY	bd
Carlos-Rivera 2016[94]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Bortezomib	Analiza minimalizacji kosztów	bd	Meksyk bd	Inkrementalne koszty: -3 115 $	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Critchlow 2016[95]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Rytuksymab + chemioterapia	Model Markowa CUA	15 lat	UK –	Inkrementalne QALY: 0,94 (metoda 1) / 0,82 (metoda 2)	3,5%
Peng 2014[96]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Temsyrolimus	Partioned survival model CUA	10 lat	–	QALY: Ibrutynib: 1,89 Temsyrolimus: 1,15 Inkrementalne: 0,74	3,5%
NCPE 2015[70]	Oporny / nawrotowy MCL	Ibrutynib Temsyrolimus Bortezomib		10 lat	Irlandia	Inkrementalne QALY: Ibrutynib vs temsyrolimus: 0,69 Ibrutynib vs bortezomib: 0,37	bd

8 SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO. 13

Tab. 2 Parametry charakteryzujące populację pacjentów z MCL. 14

Tab. 3 Porównanie struktury leków w ramieniu terapii standardowej w badaniu Hess 2009 i w praktyce klinicznej w Polsce. 16

Tab. 4 Podsumowanie założeń dotyczących klinicznych danych wejściowych. 24

Tab. 5 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania RAY... 27

Tab. 6 Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji dla porównania ibrutynibu z terapią standardową i temsyrolimusem. 28

Tab. 7 Ryzyko zgonu przed wystąpieniem progresji. 29

Tab. 8 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. 30

Tab. 9 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) na podstawie danych z badania RAY. 31

Tab. 10 Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynibu z temsyrolimusem i terapią standardową. 33

Tab. 11 Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia. 34

Tab. 12 Parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z ramienia terapii standardowej badania Hess 2009. 36

Tab. 13 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia. 38

Tab. 14 Zmiana użyteczności po wystąpieniu progresji na podstawie zidentyfikowanego badania w populacji z chłoniakiem nieziarniczym raportująca wyniki mierzone metodą EQ-5D. 41

Tab. 15 Wartości użyteczności stanów zdrowia z badania Kosmas 2015 41

Tab. 16 Wartości użyteczności z badania Kosmas 2015 odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu 42

Tab. 17 Wartości użyteczności z badania Tolley 2013 42

Tab. 18 Wartości użyteczności z badania Tolley 2013 odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu 43

Tab. 19 Wartości użyteczności z badania Beusterien 2010 43

Tab. 20 Wartości użyteczności z badania Beusterien 2010 odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu 44

Tab. 21 Zestawienie użyteczności z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego..... 45

Tab. 22 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu dla scenariusza podstawowego..... 45

Tab. 23 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu – analiza wrażliwości – badanie Beusterien 2010 46

Tab. 24 Wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu – analiza wrażliwości – badanie Doorduijn 2005 46

Tab. 25 Zmniejszenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych. 47

Tab. 26 Koszt produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy. (wariant bez RSS). 48

Tab. 27 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant z RSS). 49

Tab. 28 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym. 49

Tab. 29 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego..... 50

Tab. 30 Dawkowanie w schematach chemioterapii..... 51

[redacted] 54

Tab. 32 Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w ramach chemioterapii – katalog C. 54

Tab. 33 Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w ramach chemioterapii – katalog A 54

Tab. 34 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania. 58

Tab. 35 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii..... 59

Tab. 36 Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań*..... 59

[redacted] 61

Tab. 38 Koszt porady ambulatoryjnej. 62

Tab. 39 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP grup S07, S06, S05 z 2020 roku. 63

Tab. 40 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP grup S02, S03, S04 z 2020. 63

Tab. 41 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.[57,] 64

Tab. 42 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych.[57], ... 64

Tab. 43 Koszt terapii czynnikiem G-CSF. 65

Tab. 44 Koszt terapii filgrastymem (katalog A). 65

Tab. 45 Koszt dawki pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu 66

Tab. 46 Udział w refundacji terapii czynników G-CSF na podstawie danych NFZ 66

Tab. 47 Koszt grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin.[57], ... 67

Tab. 48 Założenia dotyczące szacowania kosztów działań niepożądanych. 67

Tab. 49 Oszacowanie kosztu leczenia anemii. 69

Tab. 50 Koszt porady u hematologa. 70

Tab. 51 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ.[62] 70

Tab. 52 Koszt leczenia biegunki. 70

Tab. 53 Koszt hospitalizacji z powodu biegunki. 71

Tab. 54 Koszt terapii loperamidem. 71

Tab. 55 Koszt leczenia zmęczenia/astenii. 71

Tab. 56 Koszt hospitalizacji z powodu zmęczenia/astenii. 71

Tab. 57 Koszt leczenia zakażenia górnych dróg oddechowych / infekcji. 72

Tab. 58 Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych/ infekcji. 72

Tab. 59 Koszt leczenia leukopenii/neutropenii 73

Tab. 60 Koszt leczenia duszności. 73

Tab. 61 Koszt hospitalizacji z powodu duszności. 73

Tab. 62 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii. 74

Tab. 63 Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia. 74

Tab. 64 Koszt leczenia migotania przedsionków. 74

Tab. 65 Koszt hospitalizacji z powodu migotania przedsionków. 75

Tab. 66 Koszt opieki terminalnej – dane przyjęte w analizie. 75

Tab. 67 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.[63] 76

Tab. 68 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości. 78

Tab. 69 Wartości zużycia zasobów na potrzeby analizy wrażliwości. 80

Tab. 70 Parametry zmieniane w ramach PSA. 81

Tab. 71 Porównanie wyników AOTMiT 2016 z niniejszą analizą 83

Tab. 72 Porównanie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z niniejszą analizą 83

Tab. 73 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z RSS. 85

Tab. 74 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy bez RSS. 86

Tab. 75 Analiza progowa: scenariusz podstawowy. 87

Tab. 76 Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości. 87

Tab. 77 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa NFZ. 88

Tab. 78 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa wspólna. 91

Tab. 79 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa NFZ. 93

Tab. 80 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa wspólna. 95

Tab. 81 Progowa cena zbytu netto względem ICUR: analiza wrażliwości. 96

Tab. 82 Wyniki analizy probabilistycznej. 99

Tab. 83 Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed 110

Tab. 84 Strategia przeszukania w bazie Cochrane 111

Tab. 85 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej 111

Tab. 86 Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z MCL w bazie PubMed 113

Tab. 87 Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi w bazie PubMed 113

Tab. 88 Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia 115

[redacted] 119

[redacted] 129

[redacted] 129

[redacted] 131

[redacted] 135

[redacted]
[redacted]135
[redacted]136
[redacted]137
[redacted]137
[redacted]137
[redacted]139
[redacted]139
[redacted]139

Tab. 102 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci i wieku na podstawie tablicy trwania życia z 2019 roku opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny. 140

Tab. 103 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).[13].....141

Tab. 104 Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego 144

9 SPIS RYCIN

Ryc. 1 Krzywa przeżycia całkowitego z modelu dla ibrutynibu i terapii standardowej... 19

Ryc. 2 Struktura modelu. 19

Ryc. 3 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania przez model odsetka pacjentów w danym stanie zdrowia. 21

Ryc. 4 Graficzne przedstawienie sposobu szacowania odsetka pacjentów z leczeniem objawowym po wystąpieniu progresji z różnicy między PPS a PFS na kolejnej linii leczenia. 22

Ryc. 5 Ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu na podstawie danych z badania RAY. 27

Ryc. 6 Ekstrapolowana krzywa parametryczna dla PFS w modelu. 28

Ryc. 7 Zestawienie krzywej PFS i czasu na leczeniu przyjętych w analizie podstawowej29

Ryc. 8 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla ibrutynibu na podstawie danych z badania RAY..... 32

Ryc. 9 Krzywe przeżycia całkowitego wykorzystane w modelu..... 33

[redacted]

..... 34

Ryc. 11 Wyniki walidacji zewnętrznej dla OS..... 84

Ryc. 12 Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika..... 99

Ryc. 13 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika.....100

Ryc. 14 Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa wspólna. 100

Ryc. 15 Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa wspólna.....101

Ryc. 16 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.....101

Ryc. 17 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa płatnika.....102

Ryc. 18 Wyniki PSA: scenariusz bez RSS, perspektywa wspólna. 102

Ryc. 19 Krzywa akceptowalności: scenariusz bez RSS, perspektywa wspólna.....103

Ryc. 20 Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. ibrutynibu we wnioskowanej populacji docelowej 112

Ryc. 21 Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z MCL 114

Ryc. 22 Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi 115

[redacted]
[redacted] 119
[redacted]
[redacted] 121

10 PIŚMIENNICTWO

[redacted]

[2] Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutynib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):770-8.

[3] Hess G, Rule S, Jurczak W, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. Leukemia & Lymphoma. 2017; 58:12, 2824-2832.

[4] Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib Versus Temsirolimus: 3-year Follow-Up of Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma From the Phase 3, International, Randomized, Open-Label RAY Study. Leukemia. 2018; 32, 1799–1803.

[5] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16. Epub 2013 Jun 19.

[6] Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood. 2015 Aug 6;126(6):739-45.

[7] Wang M, Goy A, Martin P, et al. Efficacy and Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Progressed after Bortezomib Therapy. Blood. 2014; 124 (21): 4471.

[8] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.

[9] Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® (ibrutynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 2022.03.24].

[redacted]

[11] [redacted]. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszcza. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2016. Aktualizacja w 2020 r.: [redacted], Kraków; aktualizacja w 2022 r.: [redacted] Warszawa.

[12] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.

[13] Rozporządzenie 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..

[14] Bullement A, Cranmer HL, Shields GE. A Review of Recent Decision-Analytic Models Used to Evaluate the Economic Value of Cancer Treatments. Applied Health Economics and Health Policy 2019; 17: 771–780

[15] [redacted]. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszcza. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2016. Aktualizacja w 2020 r.: [redacted] Kraków; Aktualizacja w 2022 r.: [redacted] Warszawa.

[16] Cheson BD, Pfi stner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 579–86.

[17] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 17:1244-1253, 1999

[18] [redacted]

[19] [redacted]

[20] Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: The First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. Pharmacoeconomics. 2019 Sep;37(9):1165-1176.

[21] Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. Eur J Haematol. 2005 Aug;75(2):116-23.

[22] Beusterien KM, Davies J, Leach M et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes 2010;8:50.

[23] Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Health Econ 2013;14:749-759.

[24] Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PAH, Becker U, Lloyd AJ. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. Leuk. Lymphoma 2015: 56(5):1320–1326.

[25] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.

[26] Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z 7 kwietnia 2022 r.

[27] Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z 7 kwietnia 2022 r.

[28] Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A, Freilone R, Storti S, Orciuolo E, Zinzani PL, Zaja F, Bongarzoni V, Balzarotti M, Rota-Scalabrini D, Patti C, Gobbi M, Carpaneto A, Liberati AM, Bosi A, Iannitto E. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). Ann Hematol. 2012 Jul;91(7):1013-22.

[29] Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Sep 20;26(27):4473-9.

[30] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3383-9.

[31] Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituxi-mab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. Ann Hematol. 2015 Dec;94(12):2025-32.

[32] Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Vereshchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J; Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab

for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):57-66.

[33] Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31.

[34] Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Osmanov E, Alexeeva J, Pereira J, Drach J, Mayer J, Hong X, Okamoto R, Pei L, Rooney B, van de Velde H, Cavalli F; LYM-3002 Investigators. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):944-53.

[35] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):1984-92.

[36] Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2013 Jan 3;121(1):48-53.

[37] Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2015 Jan;168(1):55-62

[38] Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005 Feb 15;105(4):1417-23.

[39] Le Gouill S, Thieblemont C, Gyan E, Tournilhac O, Laurent G, Damaj G, Houot R, Haioun C, Gresin R, Traverse-Glehen A, Bene MC, Macintyre E, Delfau-Laure MH, Lioure B, Cartron G, Moreau P, Tilly H, Caulet-Maugendre S, Callanan M, Hermine O. High Response Rate After 4 Courses of R-DHAP In Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients In the Ongoing Phase III Randomized GOELAMS and GELA LyMa Trial. Blood 2010; 116(21): 1758.

[40] Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, LaPlant BR, Michalak JC, Salim M, Dalton RJ, Moore DF Jr, Reeder CB; North Central Cancer Treatment Group. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. Leuk Lymphoma. 2008 Jun;49(6):1074-80.

[41] Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak Burkitta.

[42] http://www.cancertherapyadvisor.com/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma-nhl-treatment-regimens-burkitt-lymphoma/article/251511/ [dostęp: 2022.04.18].

[43] http://www.nwcscnsenate.nhs.uk/files/4114/2305/4062/CMSCN_RIVAC.pdf [dostęp: 2020.06.23].

[44] Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B.

[45] http://bip.ihit.waw.pl/eshap_i_r-eshap_terapia_skojarzona.html [dostęp: 2022.04.20.].

[46] Oztürk MA, Barişta I, Altundağ MK, Türker A, Yalçin S, Celik I, Güllü I, Güler N, Ozişik Y, Kars A, Kansu E, Baltali E, Tekuzman G. Modified ESHAP as salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results of a single-center study of 32 patients. Modified etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin. Chemotherapy. 2002 Dec;48(5):252-8.

[47] Hitz F, Martinelli G, Zucca E, von Moos R, Mingrone W, Simcock M, Peterson J, Cogliatti SB, Bertoni F, Zimmermann DR, Ghielmini M; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. A multicentre phase II trial of gemcitabine for the treatment of patients with newly diagnosed, relapsed or chemotherapy resistant mantle cell lymphoma: SAKK 36/03. Hematol Oncol. 2009 Sep;27(3):154-9.

[48] Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, Jurczak W, Morschhauser F, Alexeeva J, Rule S, Afanasyev B, Kaplanov K, Thyss A, Kuzmin A, Voloshin S, Kuliczkowski K, Giza A, Milpied N, Stelitano C, Marks R, Trümper L, Biyukov T, Patturajan M, Bravo ML, Arcaini L; SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2016 Mar;17(3):319-31.

[49] Dumontet C, Morschhauser F, Solal-Celigny P, Bouafia F, Bourgeois E, Thieblemont C, Leleu X, Hequet O, Salles G, Coiffier B. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol. 2001 Jun;113(3):772-8.

[50] Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8194.html [dostęp: 2022.05.04]

[51] Dane z przetargów: DZPUCK.262.146.2020 https://dzp.uckwum.pl/ogloszenia/dzpuck2621462020 [dostęp 2022.03.29], ZP/PN/04/01/2021 https://platformazakupowa.pl/transakcja/438159 [dostęp: 2022.03.29], DZPUCK.262.085.2021 https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/35723/details [dostęp: 2022.05.04].

[52] Komunikat DGL o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-luty 2022 https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8197.html [dostęp: 2022.05.04]

[53] AOTMiT. MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0394 http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/OT_0394_Mabcampath_[alemtuzumab]_PBL.pdf [dostęp: 2022.05.05].

[54] Załącznik 1 do Zarządzenia 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r.

[55] Wyniki ankiety skierowanej do 3 ekspertów klinicznych: Dr hab. Wojciech Jurczak (Katedra Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum), dr Michał Szymczyk (Centrum Onkologii w Warszawie), dr Marek Dudziński (Klinika hematologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie) przesłane przez wnioskodawcę drogą elektroniczną (sierpień 2015).

[56] Załącznik 4(5a) do Zarządzenia 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 9 lipca 2021 r.

[57] NFZ, Statystyka JGP. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 2022.03.30].

[58] Załącznik 1b i 1c do Zarządzenia 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r.

[59] [redacted]

[60] Abirateron (Zytiga) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_abirateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf [dostęp: 2022.03.31].

[61] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 2022.03.31].

[62] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

[63] Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r.

[64] Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/ [dostęp: 2022.04.01].

[65] Wytyczne oceny technologii medycznych. Warszawa 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 2022.04.01]

[66] Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/ [dostęp: 2022.04.26]

[67] AOTMiT zlecenie 204/2016: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (ICD-10 C85.7, C83.1)" https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4776-204-2016-zlc [dostęp: 2022.05.04]

[68] Walewski J. Chłoniak z komórek płaszcza. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia po-stępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 889-896. https://docplayer.pl/5484717-Chloniak-z-komorek-plaszcza.html [dostęp: 2022.05.10].

[69] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10693&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MCL&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Mantle-cell-lymphoma--MCL-&title=Mantle-cell-lymphoma--MCL-&search=Disease_Search_Simple [dostęp: 2022.05.10]

[70] National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland. Ibrutynib (Imbruvica®) http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/04/Ibrutinib-MCL-Final-Summary-2015-LmcC.pdf [dostęp: 2022.05.10]

[71] Home - PubMed - NCBI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ [dostęp: 2022.04.04]

[72] Cochrane Library. http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search [dostęp: 2022.04.04]

[73] Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. https://www.york.ac.uk/crd/ [dostęp: 2022.04.04]

[74] ISPOR Presentations Database. https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search [dostęp: 2022.04.04]

[75] CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca [dostęp: 2022.04.04]

[76] NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk [dostęp: 2022.04.04]

[77] SMC | Scottish Medicine Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/ [dostęp: 2022.04.04]

[78] NCPE Ireland. http://www.ncpe.ie/ [dostęp: 2022.04.04]

[79] AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://bipold.aotm.gov.pl/ [dostęp: 2022.04.04]

[80] [redacted]

[81] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011;11:139

[82] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. PharmacoEconomics. 2013;31(8):663-675.

[83] Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2014;34(3):387-402

[84] National Institute of Health and Care Excellence. Final appraisal determination: Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2009; https://www.nice.org.uk/guidance/ta179/documents/gastrointestinal-stromal-tumours-sunitinib-final-appraisal-determination3 [dostęp: 2022.05.10].

[85] National Institute of Health and Care Excellence. Final appraisal determination: Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. 2010 Technology appraisal guidance [TA219] https://www.nice.org.uk/guidance/ta219 [dostęp: 2022.05.10].

[86] Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza ekonomiczna; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AW/056_AW_3_OT-4351-2_Imbruvica_CLL_2016.03.31.pdf [dostęp: 2022.05.10].

[87] Ishak KJ, Proskorovsky I, Korytowsky B, Sandin R, Faivre S, Valle J. Methods for adjusting for bias due to crossover in oncology trials. PharmacoEconomics. 2014;32(6):533-546.

[88] Główny Urząd Statystyczny. Tablica trwania życia z 2019 roku. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx [dostęp: 2022.04.26].

[89] NICE. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [ID753]. Single Technology Appraisal. 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers [dostęp: 2022.05.10].

[90] Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, Pollard D, Clowes <. Kaltenhaler E, Meiklejohn D, Morley N. Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2019 Mar;37(3):333-343

[91] Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszcza. Analiza ekonomiczna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AW/204_AW_5_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.28.pdf [dostęp: 2022.05.10].

[92] SMC No. (1150/16). 2016. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1806/ibrutinib_imbruvica_mcl_final_july_2016_for_website.pdf [dostęp: 2022.05.10]

[93] pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Ibrutinib (Imbruvica) for Mantle Cell Lymphoma. 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_egr.pdf [dostęp: 2022.05.10]

[94] Carlos F, Herrera M, Salazar A, Aguirre A, Gonzalez-Michaca L. Economic evaluation of ibrutinib for the treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma in Mexico. ISPOR 2016, Waszyngton. https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-21st-annual-international-meeting/economic-evaluation-of-ibrutinib-for-the-treatment-of-patients-with-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-in-mexico [dostęp: 2022.05.10]

[95] Critchlow S, Lee D, Latour A, Wildgust M, Goldberg J, Rule S, Wang M. Modelling the effectiveness of ibrutinib versus rituximab-based chemotherapy regimens in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. ISPOR Europe 2016, Wiedeń https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-19th-annual-european-congress/modelling-the-effectiveness-of-ibrutinib-versus-rituximab-based-chemotherapy-regimens-in-relapsed-refractory-mantle-cell-lymphoma [dostęp: 2022.05.10]

[96] Peng S, Sorensen S, Pan F, Dorman E, Sun S, Van Sanden S, Sengupta N, Gaudig M. Simulation model of ibrutinib in treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). ISPOR Europe 2014. Amsterdam. https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-17th-annual-european-congress/simulation-model-of-ibrutinib-in-treatment-of-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-mcl [dostęp: 2022.05.10]