

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

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Jako komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model przygotowany przez firmę [REDAKTOWANO] i dostarczony przez producenta leku, [REDAKTOWANO]. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem z czterema wybranymi komparatorami: fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem w porównaniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące struktury leczenia w 2 linii CLL oraz kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów rutynowej opieki kontrolnej, kosztów leczenia działań niepożądanych, a także kosztów opieki terminalnej.

W modelu wykorzystano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych (tj. badań GLOW, [REDAKTOWANO]) zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, w których oceniano stosowanie analizowanej interwencji lub komparatorów (patrz: *Analiza kliniczna*) oraz wyników [REDAKTOWANO].

W analizie wykorzystano model Markowa, który uwzględnił [REDAKTOWANO].

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, a perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego jest tożsama z perspektywą NFZ (ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej. W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (pośrednich). Spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność, biorąc pod uwagę wiek chorych (mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat).

W analizie przyjęto 30-letni i 40-letni horyzont czasowy odpowiednio w populacji chorych w ogólnym złym i ogólnym dobrym stanie zdrowia, co odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość cyklu wynosi 28 dni (4 tygodnie).

Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii lub w oparciu o postępowania przetargowe. Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

[REDACTED]

Wnioskowaną cenę hurtową brutto dla ibrutinibu przyjęto na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

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

Wyniki [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że [REDACTED]

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w ogólnym dobrym stanie zdrowia pozwoli na **zastąpienie standardowej chemioterapii, innowacyjną terapią o udowodnionej, wyższej skuteczności**, a w przypadku populacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia da lekarzowi **możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego** (m. in. ze względu na choroby współistniejące) **lub odpowiadającej preferencjom pacjenta**. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej żadna z

analizowanych terapii nie jest preferowana, a wybór leczenia powinien uwzględniać m. in. stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, czy preferencje pacjenta (PTHiT i PALG-CLL 2021).

Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych **dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu**, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Słowa kluczowe

ibrutinib, wenetoklaks, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	14
1 Cel analizy	15
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	17
3 Strategia analityczna	19
4 Perspektywa	20
5 Horyzont czasowy	21
6 Technika analityczna	22
7 Model	23
7.1 Struktura modelu	23
7.1.1 Uzasadnienie struktury modelu	25
7.1.2 Stany zdrowia i przejścia pomiędzy stanami w modelu Markowa	27
7.2 Populacja	28
7.2.1 Populacja w ogólnym złym stanie zdrowia	29
7.2.2 Populacja w dobrym ogólnym stanie zdrowia	29
7.3 Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji	31
7.4 Dane kliniczne	33
7.4.1 Posumowanie wykorzystanych danych klinicznych	33
7.4.2 Ekstrapolacja danych w zakresie przeżycie	37
7.5 Skuteczność kliniczna - populacja UNFIT	38
7.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w pierwszej linii (1L)	39
7.5.2 Śmiertelność w 1L PFS	43
7.5.3 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w drugiej linii (2L)	44
7.5.4 Śmiertelność w 2L PFS	46
7.5.5 Przeżycie po progresji (PPS)	47
7.6 Skuteczność kliniczna - populacja FIT	48
7.6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w pierwszej linii (1L)	48
7.6.2 Śmiertelność w 1L PFS	52
7.6.3 Przejścia po progresji (z PF 2L do PPS, z PF 2L do zgonu i z PPS do zgonu)	53

7.7	Tablice trwania życia	53
7.8	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	53
7.9	Użyteczności stanów zdrowia	55
7.10	Parametry kosztowe	59
7.10.1	Dawkowanie	59
7.10.2	Koszty zakupu leków	62
7.10.3	Koszty podania leków	63
7.10.4	Koszty diagnostyki i monitorowania	64
7.10.5	Koszt opieki terminalnej	66
7.10.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	66
7.11	Dyskontowanie	74
7.12	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	74
7.13	Walidacja modelu	77
7.13.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	77
7.13.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	78
7.14	Analiza wrażliwości	80
7.14.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	80
7.14.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	84
7.15	Analiza progowa	84
8	Wyniki	85
8.1	Wyniki porównania I+V vs FCR	85
8.1.1	Analiza podstawowa	85
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	86
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	87
8.1.4	Analiza progowa	89
8.2	Wyniki porównania I+V vs BR	90
8.2.1	Analiza podstawowa	90
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	91
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	92
8.2.4	Analiza progowa	94
8.3	Wyniki porównania I+V vs C+G	95
8.3.1	Analiza podstawowa	95
8.3.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	96

8.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	98
8.3.4	Analiza progowa.....	99
8.4	Wyniki porównania I+V vs V+G.....	100
8.4.1	Analiza podstawowa.....	100
8.4.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	101
8.4.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	103
8.4.4	Analiza progowa.....	104
9	Wyniki ██████████	105
9.1	Wyniki porównania I+V vs FCR.....	105
9.1.1	Analiza podstawowa.....	105
9.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	106
9.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	107
9.1.4	Analiza progowa.....	109
9.2	Wyniki porównania I+V vs BR	111
9.2.1	Analiza podstawowa.....	111
9.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	112
9.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	113
9.2.4	Analiza progowa.....	115
9.3	Wyniki porównania I+V vs C+G.....	117
9.3.1	Analiza podstawowa.....	117
9.3.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	118
9.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	119
9.3.4	Analiza progowa.....	121
9.4	Wyniki porównania I+V vs V+G.....	123
9.4.1	Analiza podstawowa.....	123
9.4.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	124
9.4.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	126
9.4.4	Analiza progowa.....	127
10	Ograniczenia	129
11	Dyskusja	132
12	Wyniki końcowe	137
13	Podsumowanie i wnioski końcowe	140
14	Aneks	142

14.1 Tablice trwania życia	142
14.2 Badanie ankietowe	145
14.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	148
14.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	153
14.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	157
Spis tabel	161
Spis rycin	166
Piśmiennictwo	168

Skróty i akronimy

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

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Jako komparatory dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Wybór terapii podyktowany był wytycznymi praktyki klinicznej i jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022).

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL)
interwencja (I)	ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR),• bendamustyna + rytuksymab (BR),• chlorambucyl + obinutuzumab (C+G),• wenetoklaks + obinutuzumab (V+G)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; analiza podstawowa)*
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none">• skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych i porównań pośrednich (na podstawie materiałów wewnętrznych Wnioskodawcy)• użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego i danych literaturowych• koszty: bezpośrednie koszty medyczne

Kryterium	Charakterystyka
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) jest tożsama z perspektywą NFZ.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53)

w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Imbruvica ChPL).

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model przygotowany przez firmę ██████████ i dostarczony przez producenta leku, ██████████ ██████████. Model miał na celu porównanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem z czterema wybranymi komparatorami: fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem w porównaniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

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

4 Perspektywa

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

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (AOTMiT 2016). Analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii¹, a co za tym idzie nie ma współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie. W związku z tym, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat. Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

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

5 Horyzont czasowy

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

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

W niniejszej analizie przyjęto 30-letni i 40-letni horyzont czasowy odpowiednio w populacji chorych w złym stanie zdrowia (UNFIT) oraz w dobrym stanie zdrowia (FIT).

Horyzonty czasowe uznano za wystarczająco długie, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne nieuleczalnej przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej leczenia do końca życia przy jednoczesnym ograniczeniach niepewności związanych z prognozowaniem wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy badania klinicznego. Biorąc pod uwagę medianę wieku w populacji docelowej (71 lat w populacji chorych UNFIT i 58 lat w populacji chorych FIT), odpowiednio 30-letni i 40-letni horyzont czasowy jest rozsądnym przybliżeniem horyzontu życia, ponieważ wiek 100 lat wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2020 r. dla mężczyzn wyniosło 71,8 roku, natomiast dla kobiet - 79,7 roku (GUS 2022).

6 Technika analityczna

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

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

7 Model

W modelu ekonomicznym zastosowano dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) na podstawie badania GLOW (Kater 2022) oraz badania ECOG 1912 (Shanafelt 2019, Shanafelt 2022).

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

7.1 Struktura modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.1 Uzasadnienie struktury modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

7.1.2 Stany zdrowia i przejścia pomiędzy stanami w modelu Markowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2 Populacja

Terapie i rokowania dla pacjentów z nieleczoną dotychczas przewlekłą białaczką limfocytową są zależne od określonej charakterystyki pacjentów, obejmującej wiek, ogólny stan zdrowia oraz czynniki cytogenetyczne. Biorąc pod uwagę wnioskowaną populację dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem, opcje terapeutyczne i dowody kliniczne dla analizowanej interwencji różnią się między subpopulacjami (tj. pacjenci w ogólnym dobrym vs złym stanie zdrowia).

W modelu uwzględniono dwie populacje w oparciu o badanie GLOW (badanie III fazy) oraz badanie CAPTIVATE (badanie II fazy).

7.2.1 Populacja w ogólnym złym stanie zdrowia

Populacja jest starsza i w gorszym ogólnym stanie zdrowia w porównaniu z populacją w dobrym ogólnym stanie zdrowia, i nie kwalifikuje się do leczenia pełną dawką fludarabiny. Populacja o złym ogólnym stanie zdrowia obejmuje pacjentów ≥ 65 roku życia bez mutacji del17p, CIRS >6 i/lub CrCl <70 ml/min oraz pacjentów w wieku 18 - 64 lat z chorobami współistniejącymi, co pokrywa się z populacją badania GLOW.

Podstawowa charakterystyka pacjentów w modelu (mediana wieku 71 lat, 57,8% - mężczyźni) opiera się na podstawowej charakterystyce populacji badania III fazy GLOW. Dane wykorzystano w modelu do przypisania ogólnej śmiertelności stratyfikowanej wiekiem, która służyła jako minimalna graniczna śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Tab. 5. Charakterystyka populacji w badaniu GLOW.

Charakterystyka pacjentów	GLOW
Wiek, lata mediana	71
Mężczyźni	57,8%

7.2.2 Populacja w dobrym ogólnym stanie zdrowia

Populacja w dobrym ogólnym stanie zdrowia jest młodsza i zdrowsza w porównaniu z populacją w słabym stanie zdrowia, i kwalifikuje się do leczenia pełną dawką fludarabiny. Populacja w dobrym ogólnym stanie zdrowia obejmuje pacjentów bez mutacji del17p, z wynikiem CIRS ≤ 6 , CrCl ≥ 70 ml/min i ECOG PS <2 , co pokrywa się z podgrupą pacjentów bez mutacji del17p w kohorcie o określonym czasie leczenia w badaniu CAPTIVATE. Należy podkreślić, że kohorta o określonym czasie leczenia z badania CAPTIVATE, zastosowana w modelu ekonomicznym, nie obejmuje pacjentów z delecją 17p, ale uwzględnia pacjentów z mutacją TP53. Biorąc pod uwagę, otrzymaną z badania ECOG 1912 krzywą referencyjną dla danych z obserwacji o medianie 70 miesięcy, wiek początkowy 48 lat i płeć użyte w modelu do zdefiniowania śmiertelności w ogólnej populacji opierają się na charakterystyce ramienia FCR w badaniu ECOG 1912 (mediana wieku 58 lat, 67,3% mężczyźni). Opisane dane wejściowe zastosowano w modelu do przypisania ogólnej śmiertelności stratyfikowanej wiekiem, która służyła jako minimalna graniczna śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Tab. 6. Charakterystyka populacji w badaniu ECOG 1912.

Charakterystyka pacjentów	ECOG 1912
Wiek, lata mediana	58
Mężczyźni	67,3%

Założono, że kohorta o określonym czasie w badaniu CAPTIVATE i kohorta z badania ECOG 1912 reprezentują pacjentów o ogólnym dobrym stanie zdrowia, ponieważ określają ogólny dobry stan zdrowia na podstawie kluczowych kryteriów: wiek 70 lat i mniej oraz brak mutacji del17p. Główne elementy definicji są zgodne z definicją ogólnego dobrego stanu zdrowia zawartą w wytycznych ESMO (ESMO 2021) i innych badań obejmujących ramiona leczenia fludarabiną (Shanafelt 2019) oraz w Charakterystyce Produktu leczniczego fludarabiny (Fludara Oral ChPL) (Tab. 7, Tab. 8).

Tab. 7. Porównanie definicji ogólnego stanu zdrowia.

Źródło	Definicja ogólnego dobrego stanu zdrowia	Czynniki
Wytyczne ESMO (ESMO 2021)	“U fizycznie zdrowych pacjentów (fizycznie aktywnych bez większych problemów ze zdrowiem, normalną aktywnością nerek) bez delecji/mutacji TP53, FCR stanowi standardową opcję leczenia w pierwszej linii”.	Czynność nerek TP53 CIRS
ChPL dla fludarabiny (Fludara Oral ChPL)	“Ogólny stan zdrowia i choroby towarzyszące (oceniane np. za pomocą oceny wpływu chorób współistniejących) mogą mieć wpływ na wybór leczenia.” “Leczenie jest przeciwwskazane gdy poziom klirensu kreatyniny wynosi < 30 ml/min.” “Ze względu na ograniczoną dane wśród starszych osób (> 75 lat), należy zachować ostrożność podczas podania tym pacjentom.”	Czynność nerek Wiek

Tab. 8. Kryteria kwalifikacji z badań zawierających definicję ogólnego dobrego stanu zdrowia.

Kryteria kwalifikacji	ECOG 1912	CLL8	CLL10	Kohorta FD z badania CAPTIVATE (brak del17p)
Wiek	<70 lat	Nieokreślone	Nieokreślone	<70 lat
Wynik CIRS	Nieokreślone	<6	<6	Nieokreślone
Czynność nerek (klirens kreatyniny)	>40 ml/min	>70 ml/min	≥ 70 ml/min	Nieokreślone
Del17p/TP53/Zespół Richtera	Brak delecji 17p	Nieokreślone	Brak zespołu Richtera lub delecji 17p	Brak delecji 17p

CIRS - skala oceny wpływu skumulowanej choroby; del17p - delecja 17p; ESMO - *European Society for Medical Oncology*; FCR - fludarabina + chlorambucyl + rytuksymab; FD - określona długość.

7.3 Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji

Istnieje wiele opcji leczenia w pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Leczenie szybko się zmienia, a wysoce skuteczne, nowatorskie środki wchodzą na rynek zarówno w 1L, jak i kolejnych liniach. Wybór leczenia 1L zależy od cech pacjenta, w tym wieku, sprawności, statusu mutacji i chorób współistniejących; a wybór terapii 2L zależy od charakterystyki pacjenta i czasu trwania PFS podczas terapii 1L. W uwzględnieniu odpowiednich komparatorów dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem uwzględniono wytyczne praktyki klinicznej, status refundacyjny oraz wskazania refundacyjne analizowanych schematów/terapii. Jako komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

W leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej stosuje się różne opcje leczenia w zależności od czynników ryzyka pacjenta, wieku i poziomu sprawności; ponadto klinicyści często włączają pacjentów do badań klinicznych, jeśli uznają to za stosowne. Model zawiera mieszany zestaw różnych terapii dla CLL R/R, które można zdefiniować na podstawie lokalnej praktyki klinicznej, co czyni go wysoce odpowiednią strategią leczenia. Strukturę leczenia 2L w zależności od terapii stosowanej w 1L przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych (patrz poniższa tabela). Uwzględniono jedynie terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Eksperti kliniczni wskazali na możliwość zastosowania w II linii leczenia terapii finansowanych ze środków publicznych w Polsce, terapii nierefundowanych lub wzięcia udziału w badaniach klinicznych. W analizie podstawowej w ramach II linii leczenia uwzględniono jedynie terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. ibrutinib, wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z rytuksymabem oraz bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem. Udziały terapii nierefundowanych i badań klinicznych przypisano proporcjonalnie dla terapii refundowanych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zarówno terapie refundowane, jak i nierefundowane, oraz możliwość wzięcia udziału w badaniach klinicznych, przy czym w przypadku terapii nierefundowanych i badań klinicznych przyjęto, że płatnik nie ponosi żadnych kosztów.

Tab. 9. Przewidywane schematy stosowane w ramach 2 linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych
I+V	██████████	██████

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
BR	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
C+G	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
V+G	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 10. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych
I+V	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
BR	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
C+G	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych
V+G		

7.4 Dane kliniczne

7.4.1 Posumowanie wykorzystanych danych klinicznych

Wymagane były analizy parametryczne przeżycia i pośrednie porównania terapii, jako źródła danych dla przejść między stanami zdrowia odpowiednio dla komparatorów w badaniu i komparatorów zewnętrznych. Źródła danych zastosowane wobec parametrów klinicznych dla obu populacji przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Źródła danych klinicznych.

Badanie kliniczne	Mediana czasu obserwacji	Dostępne IPD	Wykorzystanie badania w analizie	Cechy/ ograniczenia badania	Uzasadnienie
Populacja o ogólnym dobrym stanie zdrowia (kwalifikująca się do leczenia FCR)					
CAPTIVATE	38,7 mies.	Tak	I+V PFS z 1L stanowią źródła danych HR vs FCR	Populacja kwalifikująca się do FCR Jednoramienne badanie II fazy oceniające kohortę FD; kohortę FD bez del17p zastosowano do modelowania.	Jedynie dane dostępne dla I+V w populacji kwalifikującej się do leczenia FCR.
██████████	██████████	██	██████████	██████████	██████████
	██████████	██	██████████	██████████	██████████
	██████████	██	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██	██████████	██████████	██████████
Populacja o ogólnym złym stanie zdrowia (niekwalifikująca się do leczenia FCR)					
GLOW	34,1 mies. (CSR)	Tak	Ekstrapolacja PFS 1L I+V i C+G	I+V vs C+G	Badanie RCT III fazy

Badanie kliniczne	Mediana czasu obserwacji	Dostępne IPD	Wykorzystanie badania w analizie	Cechy/ ograniczenia badania	Uzasadnienie
			Śmiertelność dla C+G dla stanu PFS 1L dla wszystkich komparatorów	Populacja niekwalifikująca się do leczenia FCR Wykluczenie del17p Włączenie pacjentów w wieku ≥65 lat, lub od 18-64 lat z wynikiem CIRS >6 lub CrCl <70 ml/min	Dostarcza dane <i>head-to-head</i> dla I+V vs C+G Dostępne PLD Jedyne dane dostępne dla stosowania I+V w populacji niekwalifikującej się do FCR
████	████	██	████	████	████
	████	██	████	████	████
Populacja o ogólnym złym i ogólnym dobrym stanie zdrowia					
RESONATE (subpopulacja chorych leczonych 1-2 liniami)	65 mies. (analiza końcowa)	Tak	PFS 2L, zgon w 2L PFS i śmiertelność w PPS dla wszystkich terapii	Ibrutinib vs ofatumumab Populacja R/R CLL Mediana wieku w badaniu RESONATE (68 lat) jest niższa niż początkowy wiek populacji UNFIT z badania GLOW (71 lat)	Badanie RCT III fazy Niedojrzałe dane OS w badaniach GLOW i CAPTIVATE wymagają użycia danych zewnętrznych Ramię ibrutinibu z RESONATE (subpopulacja chorych leczonych 1-2 liniami) dostarcza danych zastępczych dla PFS u pacjentów z progresją po 1L. Preferowane podejście w porównaniu z innymi badaniami z długoterminową obserwacją (70 mies ECOG 1912) ze względu na dostęp IPD oraz wyraźne odzwierciedlenie rokowania

Badanie kliniczne	Mediana czasu obserwacji	Dostępne IPD	Wykorzystanie badania w analizie	Cechy/ ograniczenia badania	Uzasadnienie
					pacjentów z R/R CLL otrzymujących BTKi Pacjenci z R/R CLL są podobni we wszystkich populacjach W ocenie NICE dla akalabrutynibu w 1L CLL w populacji niekwalifikującej się do FCR (NICE 2021) wykorzystano przeżycie po progresji choroby z badania RESONATE.

BR - bendamustyna + rytuksymab; BTKi - inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; CIRS - skala obciążenia pacjenta chorobami (*Cumulative Illness Rating Scale*); CLL - przewlektła białaczka limfocytowa; CrCl - klirens kreatyniny; del17p - delecja 17p; FCR - fludarabina + chlorambucyl + rytuksymab; FD- określony czas trwania; HR - współczynnik ryzyka; ██████████ I+V - ibrutinib + wenetoklaks ██████████
 ██████████ C+G - obinutuzumab + chlorambucyl; ██████████ R/R - nawrót/oporność; V+G - wenetoklaks + obinutuzumab.

7.4.2 Ekstrapolacja danych w zakresie przeżycie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.5 Skuteczność kliniczna - populacja UNFIT

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym słabym stanie zdrowia (populacja UNFIT).

Tab. 12. Podsumowanie prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym słabym stanie zdrowia.

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

[Redacted text block]

7.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w pierwszej linii (1L)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]

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

[Redacted]

7.5.2 Śmiertelność w 1L 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 text block]

7.5.3 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w drugiej linii (2L)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.5.4 Śmiertelność w 2L PFS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.5.5 Przeżycie po progresji (PPS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7.6 Skuteczność kliniczna - populacja FIT

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia (populacja FIT).

Tab. 21. Podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia.

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

7.6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w pierwszej linii (1L)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7.6.2 Śmiertelność w 1L PFS

[Redacted text block]

7.6.3 Przejścia po progresji (z PF 2L do PPS, z PF 2L do zgonu i z PPS do zgonu)

7.7 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2021) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2022). Tablice trwania życia przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1).

7.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

7.9 Użyteczności stanów zdrowia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

7.10 Parametry kosztowe

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

W analizie nie szacowano kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat. Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - ibrutynibu - dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2),
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2022 r.; Komunikat DGL) lub w oparciu o postępowania przetargowe,
- koszty procedur medycznych:
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.; Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL z dnia 17 lutego 2022 r.;
 - programy lekowe - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ z dnia 30 września 2022 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ z dnia 10 października 2022 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

7.10.1 Dawkowanie

Ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu GLOW. Ibrutynib podawano pierwsze w dawce 420 mg raz dziennie przez 15 cykli. Podawanie wenetoklaksu rozpoczęto pod 3 cyklach (28-dniowych) stosowania ibrutynibu i podawano łącznie przez 12 cykli. Dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg (patrz poniższa tabela). Leczenie wenetoklaksem kontynuowane jest w dawce 400 mg raz dziennie.

Tab. 35. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.

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

Fludarabina w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR)

W analizie ekonomicznej dawkowanie schematu FCR przyjęto na podstawie badania klinicznego [REDAKTOWANE]: fludarabina w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała w dniach od 1. do 3. każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli), cyklofosfamid w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała w dniach od 1. do 3. każdego cyklu (6 cykli) oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR)

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

Chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G)

Dawkowanie chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) przyjęto na podstawie badania GLOW: chlorambucyl doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i obinutuzumab w dawce 1000 mg dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych cykli (cykle 2-6).

Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G)

Dawkowanie wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) przyjęto na podstawie badania [REDAKTOWANE], tj. 12 (28-dniowych) cykli wenetoklaksu, w tym: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii. Obinutuzumab jest podawany w dawce 1000 mg dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych cykli (cykle 2-6). W 22. dniu 1. cyklu należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu (patrz Tab. 35) i kontynuować do 28. dnia 2. cyklu włącznie. Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, wenetoklaks podawany jest w dawce 400 mg raz dziennie od 1. dnia 3. cyklu do ostatniego dnia 12. cyklu.

Schematy stosowane w kolejnych liniach

W ramach 2 linii leczenia uwzględniono: wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, wenetoklaks w monoterapii oraz bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (patrz rozdz. 7.3).

Dawkowanie ibrutynibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Imbruvica ChPL), tj. na poziomie 420 mg dziennie. Zgodnie z ChPL leczenie należy

kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Dawkowanie wenetoklaksu (w monoterapii oraz w schemacie V+R) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Venclxyto ChPL) przyjęto analogicznie jak w schemacie I+V: dawka początkowa 20 mg raz na dobę przez 7 dni, stopniowo zwiększana przez okres 5 tygodni (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg). Rozpoczęcie leczenia rytuksymabem (w schemacie V+R) następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w 1. dniu 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1. dniu pierwszego cyklu. W modelu ekonomicznym, biorąc pod uwagę długość trwania cyklu (28 dni), upraszczająco przyjęto stosowanie wenetoklaksu od 22. dnia 1. cyklu do 28. dnia 28. cyklu.

Dawkowanie bendamustyny w ramach 2 linii leczenia CLL przyjęto zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020): bendamustyna w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

Intensywność dawki

Średnią względną intensywność dawki dla poszczególnych schematów przyjęto na poziomie:

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

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

Powierzchnia/masa ciała

Dla substancji czynnych podawanych w populacji chorych w dobrym stanie zdrowia (tj. fludarabina, cyklofosfamid, bendamustyna i rytuksymab) do obliczeń przyjęto powierzchnię ciała na poziomie 2,1 m² (oszacowane przy założeniu wzrostu 177,4 cm na podstawie badania ECOG 1912). Dla substancji czynnych podawanych w populacji chorych w złym stanie zdrowia (tj. chlorambucyl i rytuksymab) do obliczeń przyjęto odpowiednio masę ciała na poziomie 77,0 kg (na podstawie badania GLOW) oraz powierzchnię ciała na poziomie 1,9 m² (oszacowane przy założeniu wzrostu 167,6 cm na podstawie badania GLOW).

W analizie wrażliwości przyjęte wartości powierzchni ciała i masy ciała odchyłono o ±20%.

7.10.2 Koszty zakupu leków

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy wnioskowaną cenę hurtową brutto dla ibrutinibu przyjęto na poziomie [REDACTED]

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

Koszt pozostałych substancji czynnych oszacowano na: 1,45 PLN/mg dla bendamustyny, 4,17 PLN/mg dla rytuksymabu, 1,62 PLN/mg dla chlorambucylu, 6,31 PLN/mg dla obinutuzumabu, 1,30 PLN/mg dla wenetoklaksu, 3,67 PLN/mg dla fludarabiny i 0,06 PLN/mg dla cyklofosfamidu (patrz poniższa tabela).

Tab. 36. Koszty leków, PLN/mg.

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bendamustyna	1,45	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych (Komunikat DGL)
Rytuksymab	4,17	
Chlorambucyl	1,62	postępowanie przetargowe - na podstawie AWA Calquence 2021
Obinutuzumab	6,31	Przetarg EZP/4/21 Zakup (dostawa) produktów leczniczych - 16 pakietów (Przetarg 2021a)
Wenetoklaks	1,30	Przetarg SSM.DZP.200.150.2021. Dostawa leku Venetoclax (Przetarg 2021b)
Fludarabina	3,67	postępowanie przetargowe - na podstawie AWA Calquence 2021
Cyklofosfamid	0,06	postępowanie przetargowe - na podstawie AWA Calquence 2021

W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych schematów uwzględnionych w niemiejszej analizie ekonomicznej w przeliczeniu na cykl (28-dniowy) modelu zgodnie z dawkowaniem substancji czynnych w schematach przedstawionych w rozdz. 7.10.1.

Tab. 37. Koszty leków, PLN/cykl.

Substancja czynna/schemat	Cykl (28-dniowy)	Liczba podań w cyklu	Koszt, PLN/cykl leczenia
I+V (populacja FIT)	cykle 1-3	I: 28; V: 0	██████████
	cykl 4	I: 28; V: 28	██████████
	cykle 5-15	I: 28; V: 28	██████████
I+V (populacja UNFIT)	cykle 1-3	I: 28; V: 0	██████████
	cykl 4	I: 28; V: 28	██████████
	cykle 5-15	I: 28; V: 28	██████████
FCR	cykl 1	F: 3; C: 3; R: 1	3 657
	cykle 2-6	F: 3; C: 3; R: 1	4 669
BR (1L)	cykl 1	B: 2; R: 1	3 546
	cykle 2-6	B: 2; R: 1	4 558
C+G	cykl 1	C: 2; G: 3	18 041
	cykl 2-6	C: 2; G:1	6 095
V+G	cykl 1	V: 7; G: 3	19 123
	cykl 2	V: 28; G:1	13 118
	cykle 3-6	V: 28; G:1	20 829
	cykle 7-12	V:28; G: 0	14 515
I (monoterapia)	od 1. cyklu do progresji choroby	28	██████████
V+R	cykl 1	V: 7; R: 0	176
	cykl 2	V: 28; R: 0	6 600
	cykl 3	V:28; R: 1	FIT: 17 204; UNFIT: 16 915
	cykl 4-6	V:28; R: 1	FIT: 18 245; UNFIT: 17 861
	cykl 7-28	V: 28; R: 0	14 080
BR (2L)	cykl 1	B: 2; R: 1	FIT: 3 432; UNFIT: 3 115
	cykle 2-6	B: 2; R: 1	FIT: 4 444; UNFIT: 4 034
V (monoterapia)	cykl 1	28	3 357
	od 2. cyklu do progresji choroby	28	14 515

7.10.3 Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano przy następujących założeniach:

- leki podawane doustnie (w tym ibrutinib, wenetoklaks, chlorambucyl) nie generują dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii (bendamustyna, rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków;
- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych (obinutuzumab) będzie odbywać się w ramach hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu;

Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL 01 czerwca 2022 r. i Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.

Tab. 38. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	390,00
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72

Biorąc pod uwagę drogę podania analizowanej interwencji i komparatorów, w poniższej tabeli przedstawiono koszty podania dla następujących schematów: BR, FCR, C+G, V+G, V+R. W przypadku podania dwóch substancji czynnych podawanych dożylnie jednego dnia uwzględniono jeden koszt podania.

Tab. 39. Koszty podania leków.

Schemat	Liczba podań w cyklu	Koszt podania, PLN/cykl
FCR (cykle 1-6)	3	1 170,00
BR (cykl 1-6)	2	780,00
C+G (cykl 1)	3	1 460,12
C+G (cykle 2-6)	1	486,72
V+G (cykl 1)	3	1 460,12
V+G (cykle 2-6)	1	486,72
V+R (cykle 3-6)	1	390,00

7.10.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

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

- koszt diagnostyki i monitorowania dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w 1 linii i ibrutinibu w monoterapii w 2 linii (w ramach programu lekowego) przyjęto jako

koszt diagnostyki w finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem;

- koszt diagnostyki i monitorowania dla schematu C+G (w ramach programu lekowego) w 1 linii przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B.79 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem;
- koszt diagnostyki i monitorowania dla schematów V+G w 1 linii i V+R w 2 linii (w ramach programu lekowego) przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (odpowiedni koszt w I oraz II i kolejnych latach terapii);
- w przypadku schematów stosowanych w ramach chemioterapii w 1 linii (FCR, BR) koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL 01 czerwca 2022 r. oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL z dnia 17 lutego 2022 r.

Tab. 40. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL).

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

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

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

7.10.5 Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w sześciu analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2019-2021 (patrz poniższa tabela).

Tab. 41. Koszt opieki terminalnej.

Kategoria	Koszt, PLN/cykl		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki terminalnej	11 273,13	11 273,13	AWA Calquence 2021
	6 072,24	6 072,24	CEA Venclyxto 2020
	6 077,43	6 077,43	AWA Venclyxto 2020
	6 035,97	6 035,97	CEA Venclyxto 2019
	6 035,97	6 035,97	CEA Venclyxto 2019b
	4 176,84	4 176,84	AWA Imbruvica 2019
	6 611,93	6 611,93	średnia

7.10.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, które zostały zgłoszone w dostępnych dowodach naukowych jako występujące u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z analizowanych ramion (interwencja i komparator). Przyjęte w analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 7.8.

Alergia

W przypadku alergii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP S33: Choroby alergiczne > 17 r.ż.

Tab. 42. Koszt leczenia alergii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016033	Choroby alergiczne > 17 r.ż.	2 362	2 362,00

Anemia

W przypadku anemii przyjęto, że leczenie będzie wymagać dodatkowej hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji w tych grupach) zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020).

Tab. 43. Koszty leczenia anemii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	9 862,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	2 988,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	417,00

Ból stawów

W przypadku bólu stawów przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ.

Tab. 44. Koszt leczenia ból stawów.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

Migotanie przedsionków

W przypadku migotania przedsionków przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP E61: Zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.

Tab. 45. Koszt leczenia migotania przedsionków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 065	2 065,00

Niewydolność serca/zapaść krążeniowa/zaburzenia serca i płuc/inne choroby serca

W modelu zaburzenia serca i płuc rozpatrywano jako jedno zdarzenie niepożądane. Przyjęto, że leczenie zarówno zaburzeń serca, jak i zaburzeń płuc wymaga dodatkowej hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grupy JGP E61: Zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw. i D37E: inne choroby układu oddechowego >65 r.ż.

Tab. 46. Koszt leczenia zaburzeń serca i płuc.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 065	2 065,00
5.51.01.0004061	Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	2 697	2 697,00

Zawał serca/mięśnia sercowego

W przypadku zawału serca przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP E56: choroba niedokrwienna serca >69 r.ż. lub z pw.

Tab. 47. Koszt leczenia zawału serca.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005056	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 467	2 467,00

Biegunka

W przypadku biegunki przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP F46: choroby jamy brzusznej zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021).

Tab. 48. Koszt leczenia biegunki.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830	1 830,00

Gorączka neutropeniczna/neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii

W modelu gorączkę neutropeniczną, neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii rozpatrywano jako jedno zdarzenie niepożądane. Przyjęto, że leczenie wszystkich zdarzeń wymaga hospitalizacji w ramach jednej z następujących grup JGP: neutropenia - S05/ S06/ S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); gorączka neutropeniczna - S55E: gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż.; zmniejszenie liczby neutrofilii - S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020) oraz analizie wpływ na budżet dla produktu Venclyxto z 2020 r. (BIA Venclyxto 2020). Łączny koszt zdarzenia oszacowano jako średni koszt hospitalizacji dla poszczególnych zdarzeń.

Tab. 49. Koszt leczenia gorączki neurogenicznej/neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	9 862,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	2 988,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	417,00
5.51.01.0016065	Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.	2 206	2 206,00
5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	3 825	3 825,00

Nadciśnienie tętnicze

W przypadku nadciśnienia tętniczego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż. zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021).

Tab. 50. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559	1 559,00

Hiponatremia, zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza stanowi kombinację występujących we krwi pacjenta onkologicznego zaburzeń biochemicznych, które są skutkiem gwałtownego rozpadu komórek nowotworowych i uwolnienia dużych ilości składników wewnątrzkomórkowych do przestrzeni pozakomórkowej. Zjawisko to zachodzi samoistnie lub pod wpływem zastosowanego leczenia. W związku z tym, w przypadku zespołu rozpadu guza przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP K26: zaburzenia wodno-elektrolitowe zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021). Hiponatremia z kolei jest zaburzeniem wodno-elektrolitowym. W związku z tym, analogicznie jak w przypadku zespołu rozpadu guza przyjęto, że wystąpienie hiponatremii będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP K26: zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Tab. 51. Koszt leczenia hiponatremii, zespołu rozpadu guza.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 653	1 653,00

Infekcja

Przyjęto, że leczenie infekcji podobnie, jak w przypadku zakażeń, będzie wymagać hospitalizacji. Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021) przyjęto rozliczenie hospitalizacji w ramach grupy JGP S04: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni.

Tab. 52. Koszty leczenia infekcji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016004	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 195	1 195,00

Reakcja związana z infuzją

Dla reakcji związanej z infuzją leku przyjęto, że ewentualne leczenie zdarzenia odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku i nie są naliczane dodatkowe koszty (AWA Venclyxto 2020).

Zmniejszenie liczby płytek krwi/małopłytkowość, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukocytopenia/leukocytoza, zmniejszenie liczby limfocytów/limfocytoza

W modelu zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość, zmniejszenie liczby białych krwinek, leukocytopenia, i leukocytozę lub zmniejszenie liczby limfocytów i limfocytozę rozpatrywano jako wspólne zdarzenie niepożądane.

Przyjęto, że leczenie wszystkich zdarzeń wymaga hospitalizacji w ramach jednej z następujących grup JGP: małopłytkowość/leukocytopenia/leukocytoza/limfocytoza - S05/S06/ S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); zmniejszenie liczby płytek krwi/zmniejszenie liczby białych krwinek/zmniejszenie liczby limfocytów - S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclxyto z 2020 r. (AWA Venclxyto 2020) oraz analizie wpływ na budżet dla produktu Venclxyto z 2020 r. (BIA Venclxyto 2020). Łączny koszt zdarzeń oszacowano jako średni koszt hospitalizacji dla poszczególnych zdarzeń.

Tab. 53. Koszt leczenia zmniejszenia liczby płytek krwi/małopłytkowości, zmniejszenia liczby białych krwinek/leukocytopenii/leukocytozy oraz zmniejszenia liczby limfocytów/limfocytozy.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	9 862,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	2 988,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	417,00
5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	3 825	3 825,00

Zwiększenie liczby limfocytów

Przyjęto, że w przypadku zwiększenia liczby limfocytów, analogicznie jak w przypadku zmniejszenia liczby neutrofilii, leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclxyto z 2020 r. (AWA Venclxyto 2020; analogicznie jak dla zmniejszenie liczby białych krwinek).

Tab. 54. Koszt leczenia zwiększenia liczby limfocytów.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	3 825	3 825,00

Zapalenie płuc

W przypadku zapalenia płuc przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP D48: zapalenie płuc zgodnie z danymi

przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020).

Tab. 55. Koszt leczenia zapalenia płuc.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0004048	Zapalenie płuc	1 602	1 602,00

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W przypadku zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach jednej z następujących grup JGP: H87C/H87D/H89C/H89D/H96CE/H96CF/H96D: choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni/ > 3 dni/choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni/> 3 dni, układowe choroby tkanki łącznej > 65 r. ż/< 66 r. ż./układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji).

Tab. 56. Koszt leczenia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0008103	Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	1 417	1 417,00
5.51.01.0008104	Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	4 015	4 015,00
5.51.01.0008099	Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	709	709,00
5.51.01.0008100	Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni	2 479	2 479,00
5.51.01.0008107	Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.	2 206	2 206,00
5.51.01.0008108	Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.	1 771	1 771,00
5.51.01.0008102	Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	5 019	5 019,00

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach jednej z następujących grup JGP: F16E/F16F/F46: choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r. ż. /< 66 r. ż./choroby jamy brzusznej (średnia ważona liczbą hospitalizacji).

Tab. 57. Koszt leczenia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0006099	Choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r. ż.	2 635	2 635,00
5.51.01.0006100	Choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r. ż.	2 185	2 185,00
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830	1 830,00

Koszty poszczególnych hospitalizacji przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ. W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wraz z podaniem źródeł.

Tab. 58. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia	Źródło
Alergia	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S33: choroby alergiczne >17 r.ż.	2 362,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Anemia	średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S05, S06 i S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach	3 610,23	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Ból stawów	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2022/DSOZ
Migotanie przedsionków	hospitalizacja w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.	2 065,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Niewydolność serca/zaburzenia serca i płuc/inne zaburzenia serca	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z grup JGP (w zależności od zaburzeń; średnia) - E61: Zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.; D37E: inne choroby układu oddechowego >65 r.ż.	2 381,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zawał serca	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP E56: choroba niedokrwienne serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 467,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Biegunka	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP F46: choroby jamy brzusznej	1 830,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Gorączka neutropeniczna/neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia): neutropenia - S05 /S06 / S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); gorączka neutropeniczna - S55E: gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż.; zmniejszenie liczby neutrofilii - S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 213,74	AWA Venclyxto 2020, BIA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Nadciśnienie tętnicze	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Hiponatremia		1 653,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia	Źródło
Zespół rozpadu guza	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP K26: zaburzenia wodno-elektrolitowe		CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Infekcje	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S04: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 195,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Reakcja związana z infuzją leku	założenie, że leczenie reakcji związanych z infuzją ma miejsce w ramach hospitalizacji związane z podaniem leku	0,00	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zwiększenie liczby limfocytów	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S03: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 825,00	BIA Venclyxto 2020; Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zmniejszenie liczby limfocytów/limfocytoza	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia): małopłytkowość/leukocytopenia/leukocytoza/limfocytoza - S05/S06/S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); zmniejszenie liczby płytek krwi/zmniejszenie liczby białych krwinek/zmniejszenie liczby limfocytów - S03: Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 717,62	AWA Venclyxto 2020, BIA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Zmniejszenie liczby płytek krwi/malopłytkowość			
Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukocytopenia/leukocytoza			
Zapalenie płuc	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach grupy JGP: D48 zapalenie płuc	1 602,00	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia ważona) - H87C /H87D/ H89C /H89D /H96CE /H96CF /H96D: choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni, choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni, choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni, choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni, układowe choroby tkanki łącznej > 65 r. ż, układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż., układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.	2 983,96	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia ważona) - F16E/F16F/F46: choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r.ż., choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r. ż, choroby jamy brzusznej.	2 062,03	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP

7.11 Dyskontowanie

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

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

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

7.12 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

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

Tab. 59. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	UNFIT: badanie GLOW FIT: badanie ECOG 1912	populacje odpowiadające analizowane wskazaniu	7.2
Horyzont czasowy	Dożywotni, tj. odpowiednio 40 lat (populacja FIT) i 30 lat (populacja UNFIT)	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	5
Masa ciała pacjentów	77,0 kg (populacja UNFIT)	badanie GLOW	7.10.1

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Powierzchnia ciała pacjentów	2,1 m ² (populacja FIT), 1,9 m ² (populacja UNFIT)	badanie CAPTIVATE	7.10.1
Względne intensywności dawek leków		I+V (FIT): CAPTIVATE; I+V (UNFIT), C+G: GLOW; FCR, BR: ECOG 1912; I: RESONATE-2; V+R: NICE 2019	7.10.1
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

Tab. 60. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
Bendamustyna	1,46	1,46
Rytuksymab	4,28	4,28
Chlorambucyl	1,62	1,62
Obinutuzumab	6,31	6,31
Wenetoklaks	1,30	1,30
Fludarabina	3,67	3,67
Cyklofosfamid	0,06	0,06
Koszt podania schematów leczenia, PLN/cykl		
FCR (cykle 1-6)	1 170,00	1 170,00
BR (cykl 1-6)	780,00	780,00
C+G (cykl 1)	1 460,12	1 460,12

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
C+G (cykle 2-6)	486,72	486,72
V+G (cykl 1)	1 460,12	1 460,12
V+G (cykle 2-6)	486,72	486,72
V+R (cykle 3-6)	390,00	390,00
Koszt diagnostyki i monitorowania, PLN/cykl		
I+V/I w monoterapii	199,16	199,16
C+G	169,19	169,19
V+G/V+R/V w monoterapii - I rok	248,53	248,53
V+G/V+R/V w monoterapii - II rok	83,56	83,56
FCR/BR	124,37	124,37
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
Alergia	2 362,00	2 362,00
Anemia	3 610,23	3 610,23
Ból stawów	44,00	44,00
Migotanie przedsionków	2 065,00	2 065,00
Niewydolność serca/zaburzenia serca i płuc/inne zaburzenia serca	2 381,00	2 381,00
Zawał serca	2 467,00	2 467,00
Biegunka	1 830,00	1 830,00
Gorączka neutropeniczna/neutropenia/ zmniejszenie liczby neutrofilii	3 213,74	3 213,74
Nadciśnienie tętnicze	1 559,00	1 559,00
Hiponatremia	1 653,00	1 653,00
Zespół rozpadu guza		
Infekcje	1 195,00	1 195,00
Reakcja związana z infuzją leku	0,00	0,00
Zwiększenie liczby limfocytów	3 825,00	3 825,00
Zmniejszenie liczby limfocytów/limfocytoza	3 717,62	3 717,62
Zmniejszenie liczby płytek krwi/matopłytkowość		
Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukocytopenia/ leukocytoza		
Zapalenie płuc	1 602,00	1 602,00
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 983,96	2 983,96
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 062,03	2 062,03

7.13 Walidacja modelu

Przeprowadzono kompleksową i rygorystyczną kontrolę jakości, w tym walidację logicznej struktury modelu, wzorów matematycznych, sekwencji obliczeń oraz wartości liczb dostarczanych jako dane wejściowe modelu. Podczas tego przeglądu zidentyfikowano nieoczekiwane zachowanie modelu, implementację i błędy typograficzne.

Proces obejmował sprawdzenie pośrednich obliczeń pod kątem odniesień (czy są one powiązane z prawidłowymi komórkami itp.), wdrożenie (czy używane są prawidłowe znaki dla parametrów itp.) oraz trafność fasadową przewidywanych wyników. Oczekiwaną funkcję parametrów sprawdzono za pomocą analizy wrażliwości na wartości ekstremalne. Proces obejmował również sprawdzanie funkcjonalności wszelkich wbudowanych makr VBA.

Dodatkowo sprawdzono poprawność rozkładów wykorzystanych w analizie probabilistycznej modelu, a prognozy przeżycia modelu porównano z danymi zaobserwowanymi w badaniach klinicznych wykorzystywanych jako źródła danych.

7.13.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

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

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z FCR, BR, C+G lub V+G, w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z FCR, BR, C+G lub V+G w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do 10 listopada 2022 r. nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz. rozdz. 14.2).

7.13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.4.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność: podstawowa u chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u chorych wolnych od choroby w 1. linii leczenia (PF 1L), u chorych wolnych od choroby w 2. linii leczenia, u chorych z progresją choroby (w populacji chorych w dobrym i złym stanie zdrowia), a także spadek użyteczności związany z wystąpieniem określonych zdarzeń niepożądanych;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 18 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 10 listopada 2022 r. włączono 8 opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową - patrz rozdz. 14.4.

7.13.2.1 Użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce limfocytowej

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową przedstawione w odnalezionych badaniach. Zakres raportowanych wartości dla przewlekłej białaczki limfocytowej mieści się w zakresie od 0,75 do 0,89 dla 1 linii oraz od 0,66 do 0,78 dla 2 linii (po progresji). Obserwowane różnice mogą wynikać z różnych definicji poszczególnych stanów oraz różnic w charakterystykach chorych włączonych do badań.

Tab. 61. Użyteczności zdrowia w przewlekłej białaczce limfocytowej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Beusterien 2010	Wielka Brytania	89	bd	CLL 2L Utrata użyteczności z powodu: anemii biegunki zapalenia płuc	0,71 -0,09 -0,08 -0,20
Cramer 2018	bd	540	EQ-5D-5L	CLL/SLL	0,79
Golicki 2020*	wiele ośrodków	540 160/154 bd	EQ-5D-5L EQ-5D EQ-5D-3L	CLL/SLL** CLL^ CLL 2L i BSC^	0,79 0,75 0,75
Herring 2016	Kanada	bd	EQ-5D-3L	CLL CLL 2L i BSC	0,75 0,75
Holtzer-Goor 2015	Holandia	59	EQ-5D EQ-5D VAS	CLL	0,89 77,6
Kosmas 2015	bd	bd	TTO	CLL CLL 2L (progresja po 1L) CLL kolejne linie (dalsza progresja)	0,82 0,66 0,59
Montillo 2019	wiele ośrodków	416	EQ-5D-3L EQ-VAS	CLL 2L	0,78 68,8/67,4
Tolley 2013	Wielka Brytania	110	TTO	Utrata użyteczności z powodu: trombocytopenii neutropenii infekcji (ciężkiej)	-0,108 -0,163 -0,195

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

7.14 Analiza wrażliwości

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

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.14.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.14.2).

7.14.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład PFS dla I+V, masę ciała pacjentów, współczynnik ryzyka (HR) dla porównania I+V vs V+G w zakresie PFS (populacja UNFIT), rozkład PFS dla FCR, współczynnik ryzyka (HR) dla porównania I+V vs FCR w zakresie PFS, podstawowe użyteczności stanów zdrowia (populacja FIT), powierzchnia ciała pacjentów, intensywność dawkowania oraz rozkład leczenia w II linii.

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

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

Tab. 62. Scenariusze analizy wrażliwości: I+V vs C+G.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	rozkład PFS dla I+V					7.5.1.2
2A	masa ciała pacjentów	77,0 kg	badanie GLOW	+20%	założenie	7.10.1
2B				-20%		
3A	powierzchnia ciała pacjentów	1,9 m ²	badanie GLOW	+20%	założenie	7.10.1
3B				-20%		
4	intensywność dawkowania		I+V, C+G: badanie GLOW; I: RESONATE-2, V (V+R): NICE 2019	100%	założenie	7.10.1
5	rozkład leczenia w II linii	uwzględnienie jedynie terapii refundowanych	założenie	uwzględnienie terapii refundowanych, nierefundowanych i badań klinicznych	założenie	7.3
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

Tab. 63. Scenariusze analizy wrażliwości: I+V vs V+G.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	rozkład PFS dla I+V					7.5.1.2
2	HR dla porównania I+V vs V+G w zakresie PFS					7.5.1.4

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
3A	powierzchnia ciała pacjentów	1,9 m ²	badanie GLOW	+20%	założenie	7.10.1
3B				-20%		
4	intensywność dawkowania		I+V, badanie GLOW; I: RESONATE-2, V+R: NICE 2019	100%	założenie	7.10.1
5	rozkład leczenia w II linii	uwzględnienie jedynie terapii refundowanych	założenie	uwzględnienie terapii refundowanych, nier refundowanych i badań klinicznych	założenie	7.3
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

Tab. 64. Scenariusze analizy wrażliwości: I+V vs FCR i I+V vs BR.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	rozkład PFS dla FCR					7.6.1.2
2A	HR dla porównania I+V vs FCR w zakresie PFS					7.6.1.3
2B						
3A	powierzchnia ciała pacjentów	2,1 m ²	badanie CAPTIVATE	+20%	założenie	7.10.1
3B				-20%		7.10.1
4	intensywność dawkowania			100%	założenie	7.10.1

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
5	Podstawowe użyteczności stanów zdrowia					7.9
6	rozkład leczenia w II linii	uwzględnienie jedynie terapii refundowanych	założenie	uwzględnienie terapii refundowanych, nierefundowanych i badań klinicznych	założenie	7.3
7	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.11

7.14.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

7.15 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED]

[REDACTED] przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **175 926 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Ze względu na uwzględnienie jednakowego kosztu ibrutynibu w I i II linii leczenia oraz wysoki udział ibrutynibu w ramach II linii leczenia po zastosowaniu V+G w ramach I linii leczenia, w przypadku analizy podstawowej dla porównania I+V vs V+G oraz wybranych wariantów analizy wrażliwości dla porównań I+V vs V+G oraz I+V vs C+G nie odnaleziono ceny progowej, przy której współczynnik kosztów użyteczności jest równy wysokości progu opłacalności.

Wyniki

8.1 Wyniki porównania I+V vs FCR

8.1.1 Analiza podstawowa

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

8.1.3 Probabilistyczna analiza 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 text block]

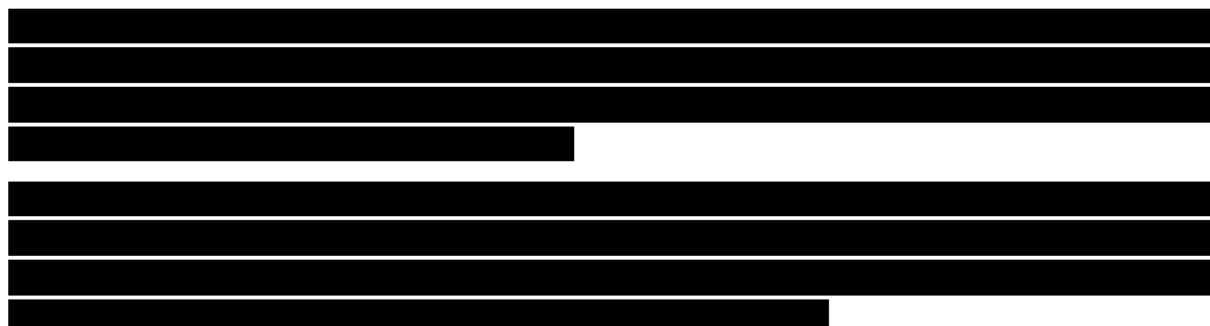
[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



8.1.4 Analiza progowa



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

8.2 Wyniki porównania I+V vs BR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

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

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

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

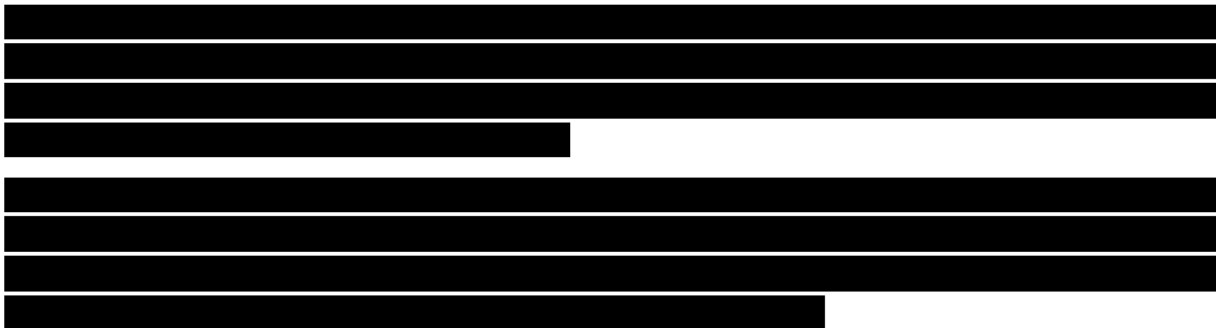
[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]



8.2.4 Analiza progowa



8.3 Wyniki porównania I+V vs C+G

[Redacted text block]

8.3.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

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

8.3.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.3.4 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4 Wyniki porównania I+V vs V+G

[Redacted text block]

8.4.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

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

8.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4.4 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

9 Wyniki [REDACTED]

9.1 Wyniki porównania I+V vs FCR

9.1.1 Analiza podstawowa

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

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

[Redacted text block]

9.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

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

9.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

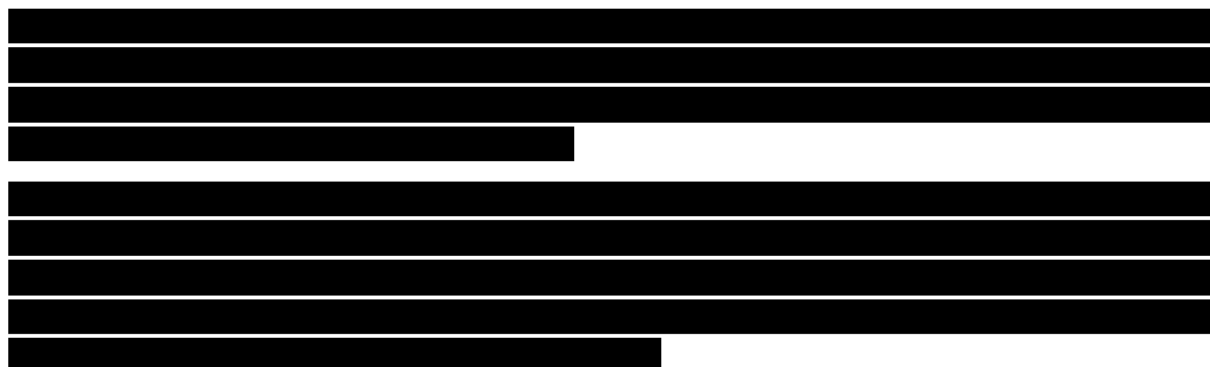
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]

[Redacted]





9.1.4 Analiza progowa



9.2 Wyniki porównania I+V vs BR

[Redacted text block]

9.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

9.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

9.2.3 Probabilistyczna analiza 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 content]

[Redacted content]

[Redacted content]

9.2.4 Analiza progowa

[Redacted content]

[Redacted]

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

[Redacted]

9.3 Wyniki porównania I+V vs C+G

[Redacted text block]

9.3.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

9.3.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

9.3.3 Probabilistyczna analiza 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 content]

[Redacted content]



9.3.4 Analiza progowa



9.4 Wyniki porównania I+V vs V+G

[Redacted text block]

9.4.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

9.4.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

9.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

9.4.4 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

10 Ograniczenia

Do oszacowania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego oraz materiałów wewnętrznych Wnioskodawcy (*Analiza kliniczna*). Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, do dnia 08 listopada 2022 r., zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w ogólnym złym stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW) oraz badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia (badanie CAPTIVATE).

Dla populacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia dla ramion I+V i C+G w analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy GLOW. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem. W związku z tym w celu uwzględnienia w modelu skuteczności schematu V+G wykorzystano [REDACTED]

Dla populacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia dla ramienia jednego z komparatorów, tj. fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED] Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem FCR oraz bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR). Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w ogólnym dobrym stanie zdrowia (populacja FIT) nie było możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W celu uwzględnienia w modelu skuteczności schematów I+V i BR [REDACTED]

[REDACTED] Porównanie I+V vs FCR zostało przeprowadzone z uwzględnieniem [REDACTED]

Wartość użyteczności chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w stanie bez progresji przyjęto na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30/40-letni w zależności od analizowanej subpopulacji), w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych [REDACTED] jest niepełna dojrzałość danych oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając dożywotni horyzont analizy. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych krzywych PFS. Odpowiednie rozkłady wybrano uwzględniając wiarygodność kliniczną dopasowania oraz kryteria informacyjne AIC i BIC. Rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wykorzystany w niniejszej analizie model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem dwóch różnych podejść umożliwiających oszacowanie OS: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Nie szacowano kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat. Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano kluczowe dane wejściowe: rozkład PFS dla I+V i FCR, wyniki skuteczności w zakresie PFS (współczynnik ryzyka dla porównania I+V vs FCR i porównania I+V vs V+G), powierzchnię i masę ciała pacjentów, podstawowe użyteczności stanów zdrowia (populacja FIT), intensywność dawkowania, rozkład terapii w ramach II linii leczenia oraz stopy dyskontowe.

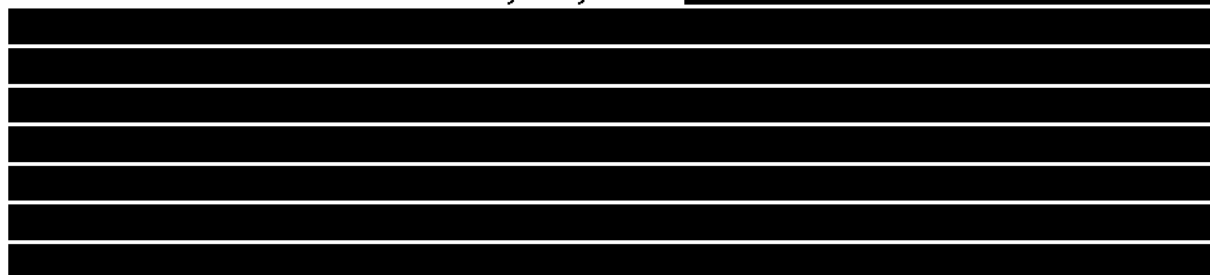
W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z wybranymi komparatorami, tj. fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem, bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem i wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, co stanowi ograniczenie analizy, ze względu na brak możliwości odniesienia wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych.

11 Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w porównaniu z czterema komparatorami, tj. fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) i wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Biorąc pod uwagę strukturę modelu globalnego na potrzeby niniejszej analizy, na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) uwzględniono, że schematy FCR i BR stanowią komparatory dla schematu I+V w subpopulacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia, natomiast schematy C+G i V+G w subpopulacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia.

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego oraz materiałów wewnętrznych Wnioskodawcy (*Analiza kliniczna*). W przypadku populacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia (populacja UNFIT) głównym źródłem danych dotyczących skuteczności ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem jest randomizowane badanie kliniczne - badanie GLOW. W badaniu tym porównano stosowanie analizowanej interwencji oraz chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Wyniki badania GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wskazują, że stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem związane jest z istotnie statystycznie dłuższym niż stosowanie chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem przeżyciem wolnym od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (HR=0,216 [95%CI: 0,131; 0,357], $p<0,001$), jak i w ocenie badacza (HR=0,207 [95%CI: 0,120; 0,357], $p<0,05$). Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki PFS w ocenie niezależnej komisji (HR=0,212 [95%CI: 0,129; 0,349], $p<0,001$). W zakresie przeżycia całkowitego analiza podstawowa (mediana 27,7 mies.) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami (HR=1,048 [95%CI: 0,454; 2,419], $p=ns$). Z kolei w ramach przedłużonej obserwacji (mediana 34,1 mies.) wykazano numeryczne przewagi dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,760 [95%CI: 0,352; 1,642], $p=ns$). **Uzyskane w badaniu dane pozwalają na wiarygodną oceną skuteczności ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem.**

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem. W celu uwzględnienia wyników dotyczących skuteczności dla schematu V+G wykorzystano



[REDACTED]

Pośrednie porównanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku populacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia (populacja FIT), w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem u chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (badanie CAPTIVATE). Ze względu na niedojrzałość wyników badania CAPTIVATE, w zakresie skuteczności (czas przeżycia wolnego od progresji choroby) wykorzystano wyniki dla jednego z komparatorów, tj. FCR, pochodzące bezpośrednio z badania ECOG 1912. [REDACTED]

[REDACTED]

Brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego I+V vs FCR metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym, w modelu wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie I+V ze schematem FCR [REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Niniejsza analiza uwzględnia jedynie bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej. Biorąc pod uwagę warunki refundacji interwencji oraz pozostałych terapii uwzględnionych w analizie, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego jest tożsama z perspektywą NFZ, ze względu na brak współpłacenia (brak kosztów ponoszonych przez chorego). Ze względu na wiek chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 (mediana wieku wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat) w analizie nie szacowano kosztów niemedycejskich i pośrednich. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce przewlekła białaczka limfocytowa diagnozowana jest u osób nieco młodszych (w porównaniu do badania GLOW) - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu przyjęto na podstawie danych literaturowych: badanie GLOW (ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem, chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wytyczne PTOK 2020 (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem w 2 linii), Charakterystyki Produktów Leczniczych (ibrutynib w monoterapii, wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z rytuksymabem).

W analizie zastosowano względną intensywność dawkowania leków, która odpowiada za otrzymane w badaniach wyniki zdrowotne i wpływa na koszty leczenia. Względną intensywność dawki dla analizowanych substancji czynnych przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych: badania CAPTIVATE (substancje czynne w schemacie I+V), badanie GLOW (substancje czynne w schematach I+V i C+G), badanie ECOG 1912 (substancje czynne w schematach FCR i BR), RESONATE-2 (ibrutynib w monoterapii); dane literaturowe: NICE 2019 (substancje czynne w schemacie V+R) lub założenia (wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z obinutuzumabem).

[REDAKTOWANE]

Wnioskowaną cenę hurtową brutto dla ibrutynibu przyjęto na poziomie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych

w programach lekowych i chemioterapii lub w oparciu o postępowania przetargowe. Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

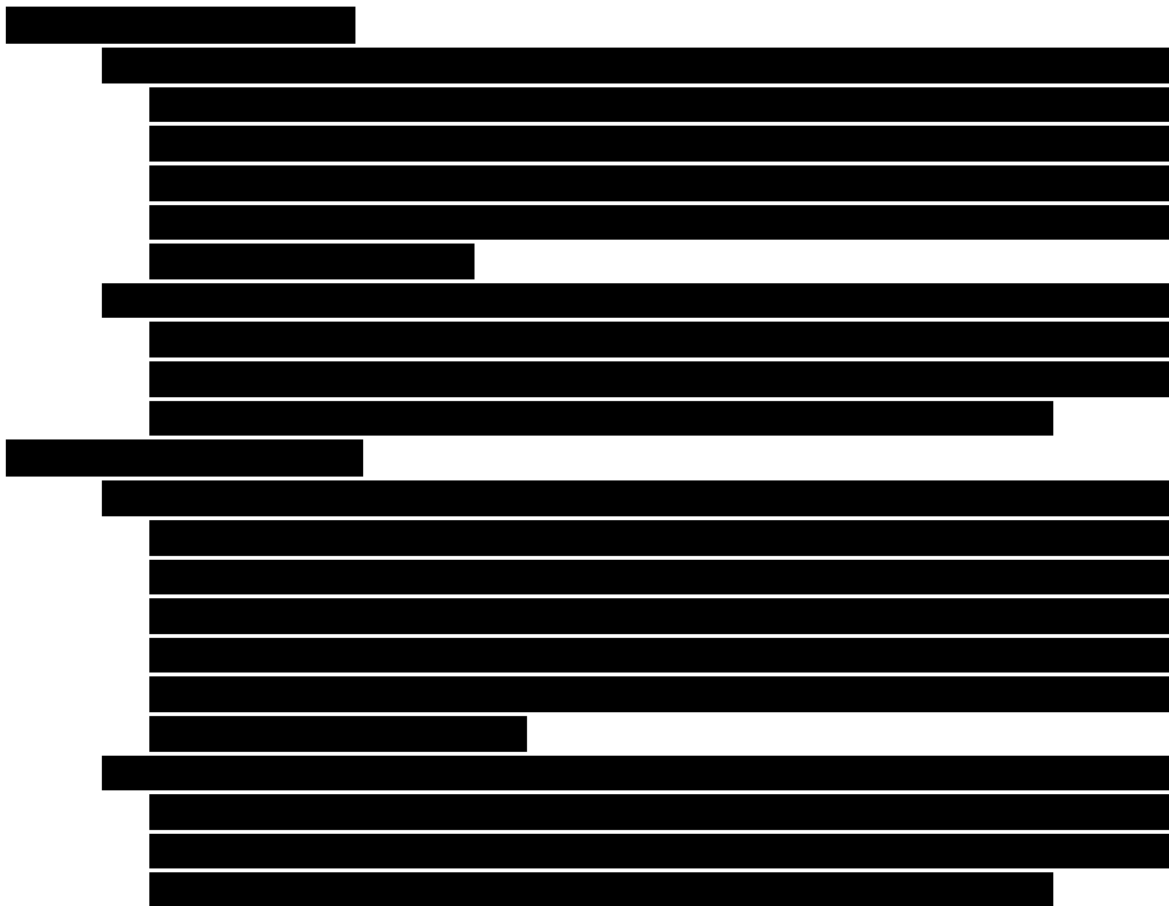
Dla oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmianę kluczowych parametrów wejściowych w modelu: rozkład PFS dla I+V, masę ciała pacjentów, współczynnik ryzyka (HR) dla porównania I+V vs V+G w zakresie PFS (populacja UNFIT), rozkład PFS dla FCR, współczynnik ryzyka (HR) dla porównania I+V vs FCR w zakresie PFS, podstawowe użyteczności stanów zdrowia (populacja FIT), powierzchnia ciała pacjentów, intensywność dawkowania, rozkład terapii w ramach II linii leczenia oraz stopy dyskontowe.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w pierwszej linii leczenia, a więc nie jest możliwe omówienie potencjalnych różnic w wynikach i założeniach.

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analiz dla porównania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Wyniki dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w porównaniu z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR):

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a multi-column table with several rows of data, but no specific values or headers are visible.

Wyniki dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR):

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a multi-column table with several rows of data, but no specific values or headers are visible.

[Redacted text block]

Wyniki dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G):

[Redacted text block]

Wyniki dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G):

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

13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza kosztów kosztów-użyteczności została przeprowadzona w oparciu o wyniki globalnego modelu ekonomicznego przygotowanego przez firmę [REDAKTOWANO] i dostarczonego przez producenta leku, [REDAKTOWANO]. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem z czterema wybranymi komparatorami: fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem w porównaniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące struktury leczenia w 2 linii CLL oraz kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów rutynowej opieki kontrolnej, kosztów leczenia działań niepożądanych, a także kosztów opieki terminalnej.

W modelu wykorzystano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych (tj. badań GLOW, [REDAKTOWANO]) zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, w których oceniano skuteczności i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji lub wybranych komparatorów (patrz: *Analiza kliniczna*) oraz wyników nieopublikowanych porównań analizowanej interwencji z wybranymi komparatorami, przeprowadzonych przez Wnioskodawcę.

Wykorzystano model Markowa. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, a perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego jest tożsama z perspektywą NFZ. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne - nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Podsumowując, [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w ogólnym dobrym stanie zdrowia pozwoli na **zastąpienie standardowej chemioterapii, innowacyjną terapią o udowodnionej, wyższej skuteczności**, a w przypadku populacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia da lekarzowi **możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego** (m. in. ze względu na choroby współistniejące) **lub odpowiadającej preferencjom pacjenta**. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej żadna z analizowanych terapii nie jest preferowana, a wybór leczenia powinien uwzględniać m. in. stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, czy preferencje pacjenta (PTHIT i PALG-CLL 2021).

Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych **dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu**, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”.

14 Aneks

14.1 Tablice trwania życia

Tab. 114. Tablice trwania życia w 2021 r. na podstawie danych GUS (GUS 2022).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00417	0,00350
1	0,00032	0,00020
2	0,00023	0,00016
3	0,00018	0,00013
4	0,00015	0,00011
5	0,00012	0,00010
6	0,00010	0,00008
7	0,00009	0,00008
8	0,00009	0,00008
9	0,00009	0,00008
10	0,00009	0,00008
11	0,00010	0,00009
12	0,00012	0,00010
13	0,00015	0,00012
14	0,00019	0,00014
15	0,00025	0,00017
16	0,00033	0,00020
17	0,00042	0,00022
18	0,00053	0,00025
19	0,00063	0,00026
20	0,00073	0,00028
21	0,00081	0,00028
22	0,00088	0,00029
23	0,00094	0,00029
24	0,00099	0,00030
25	0,00105	0,00031
26	0,00111	0,00032
27	0,00118	0,00034
28	0,00125	0,00036

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
29	0,00133	0,00039
30	0,00142	0,00042
31	0,00152	0,00046
32	0,00163	0,00050
33	0,00176	0,00055
34	0,00190	0,00059
35	0,00205	0,00064
36	0,00222	0,00069
37	0,00240	0,00075
38	0,00259	0,00082
39	0,00280	0,00089
40	0,00303	0,00099
41	0,00329	0,00110
42	0,00358	0,00122
43	0,00391	0,00136
44	0,00428	0,00152
45	0,00468	0,00170
46	0,00513	0,00189
47	0,00562	0,00210
48	0,00617	0,00233
49	0,00678	0,00257
50	0,00746	0,00282
51	0,00821	0,00310
52	0,00902	0,00340
53	0,00990	0,00374
54	0,01084	0,00413
55	0,01185	0,00457
56	0,01296	0,00507
57	0,01418	0,00564
58	0,01552	0,00628
59	0,01702	0,00700
60	0,01868	0,00781
61	0,02050	0,00871
62	0,02248	0,00968
63	0,02465	0,01073

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
64	0,02698	0,01185
65	0,02943	0,01306
66	0,03197	0,01434
67	0,03460	0,01573
68	0,03724	0,01725
69	0,03996	0,01890
70	0,04278	0,02072
71	0,04581	0,02273
72	0,04910	0,02496
73	0,05275	0,02743
74	0,05677	0,03018
75	0,06123	0,03324
76	0,06608	0,03664
77	0,07135	0,04042
78	0,07707	0,04465
79	0,08337	0,04949
80	0,09033	0,05505
81	0,09817	0,06152
82	0,10707	0,06908
83	0,11713	0,07790
84	0,12822	0,08792
85	0,14025	0,09913
86	0,15297	0,11141
87	0,16613	0,12457
88	0,17950	0,13840
89	0,19310	0,15289
90	0,20692	0,16804
91	0,22099	0,18381
92	0,23536	0,20021
93	0,25003	0,21725
94	0,26493	0,23480
95	0,27999	0,25276
96	0,29514	0,27098
97	0,31029	0,28931
98	0,32536	0,30760

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
99	0,34029	0,32572
100	0,35500	0,34350

14.2 Badanie ankietowe

Badanie ankietowe przeprowadzono u 3 ekspertów klinicznych:

████████████████████
████████████████████
████████████████████

Celem niniejszego badania jest ustalenie docelowej liczebności populacji chorych, określenie aktualnej struktury leczenia w I linii oraz spodziewanej struktury leczenia w I linii po wprowadzeniu refundacji **ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)** w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) oraz określenie struktury leczenia w II linii w zależności od zastosowanej terapii w I linii.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków wprowadzenia finansowania I+V w określonym powyżej wskazaniu.

W tym celu prosimy o weryfikację poniższych danych - **akceptację, modyfikację lub uzupełnienie wartości**.

Struktura leczenia w I linii

Na podstawie danych literaturowych (m. in. wytycznych praktyki klinicznej) określono, że aktualnie chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową w pierwszej linii leczenia są głównie następującymi schematami: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i BR (bendamustyna i rytuksymab) w populacji chorych FIT oraz chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) i wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) w populacji chorych UNFIT. Poniższa tabela dotyczy określenia odsetków chorych leczonych dostępnymi opcjami terapeutycznymi w ramach aktualnej praktyki klinicznej oraz zmiany tych odsetków w momencie refundacji ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) (w I i II roku).

Tab. 115. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w I linii leczenia.

Chorzy kwalifikujący się do I linii leczenia				
AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (przed refundacją I+V)		SPODZIEWANA PRAKTYKA KLINICZNA (dostępność I+V)		
		I ROK		II ROK
I+V, %	0	I+V, %	■	■
FCR, %	■	FCR, %	■	■
BR, %	■	BR, %	■	■
C+G, %	■	C+G, %	■	■
V+G, %	■	V+G, %	■	■
ŁĄCZNIE	100%	ŁĄCZNIE	100%	100%

*średnia na podstawie danych literaturowych.

Punkt 1: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami w ramach aktualnej praktyki klinicznej (przed wprowadzeniem refundacji I+V).

Punkt 2: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami w ramach spodziewanej praktyki klinicznej (po wprowadzeniu do refundacji I+V).

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii

Poniższe tabele dotyczą określenia odsetków chorych leczonych w II linii dostępnymi opcjami terapeutycznymi w obecnej sytuacji refundacyjnej.

Struktura leczenia w II linii po FCR

Tab. 116. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - FCR.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO FCR
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 3: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po FCR w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO FCR.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po BR

Tab. 117. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - BR.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO BR
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 4: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po BR w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO BR.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po C+G (chlorambucyl + obinutuzumab)

Tab. 118. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - C+G.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO C+G
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 5: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po C+G w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO C+G.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po V+G (wenetoklaks + obinutuzumab)

Tab. 119. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - V+G.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO V+G
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 6: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po V+G w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO V+G.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po I+V (ibrutinib + wenetoklaks)

Tab. 120. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - I+V.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO I+V
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 7: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po I+V w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO I+V.

Ewentualny komentarz:.....
.....

14.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z komparatorami (FCR, BR, C+G i V+G) w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 10 listopada 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■ ■).

Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 121. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	260 930
#2	Cost allocation [mh]	2 017
#3	Cost-benefit analysis [mh]	90 985
#4	Cost control [mh]	34 073
#5	Cost savings [mh]	12 465
#6	Cost of illness [mh]	32 529
#7	Cost sharing [mh]	4 739
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	260 930
#9	ibrutinib [NM]	1 749
#10	ibrutinib	3 295
#11	PCI 32765 [NM]	1 749
#12	PCI 32765	3 301
#13	PCI32765	3 301
#14	PCI-32765	3 301
#15	Imbruvica	3 297
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3 303
#17	venetoclax [NM]	1 204
#18	venetoclax	2 297
#19	Venclyxto OR Venclexta	2 298
#20	#17 OR #18 OR #19	2 298
#21	#16 AND #20	434
#22	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	18 270
#23	Lymphocytic Leukemia, Chronic	27 460
#24	CLL	17 425
#25	#22 OR #23 OR #24	30 411
#26	#8 AND #21 AND #25	8

Tab. 122. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	91 919
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	127 617
#3	'Cost of illness'/exp	20 731

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	'Cost control'/exp	74 271
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 839
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	329 591
#7	'ibrutinib'/exp	10 505
#8	'ibrutinib'	10 993
#9	'pci 32765'/exp	10 505
#10	'pci 32765'	459
#11	'pci32765'	217
#12	'pci-32765'	459
#13	imbruvica	315
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	11 052
#15	'venetoclax'/exp	8 230
#16	venetoclax	8 560
#17	Venclyxto OR Venclexta	126
#18	#15 OR #16 OR #17	8 562
#19	#14 AND #18	2 263
#20	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	51 712
#21	'chronic lymphocytic leukemia'	31 011
#22	CLL	33 944
#23	#20 OR #21 OR #22	63 751
#24	#6 AND #19 AND #23	44

Tab. 123. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 10.11.2022 r.

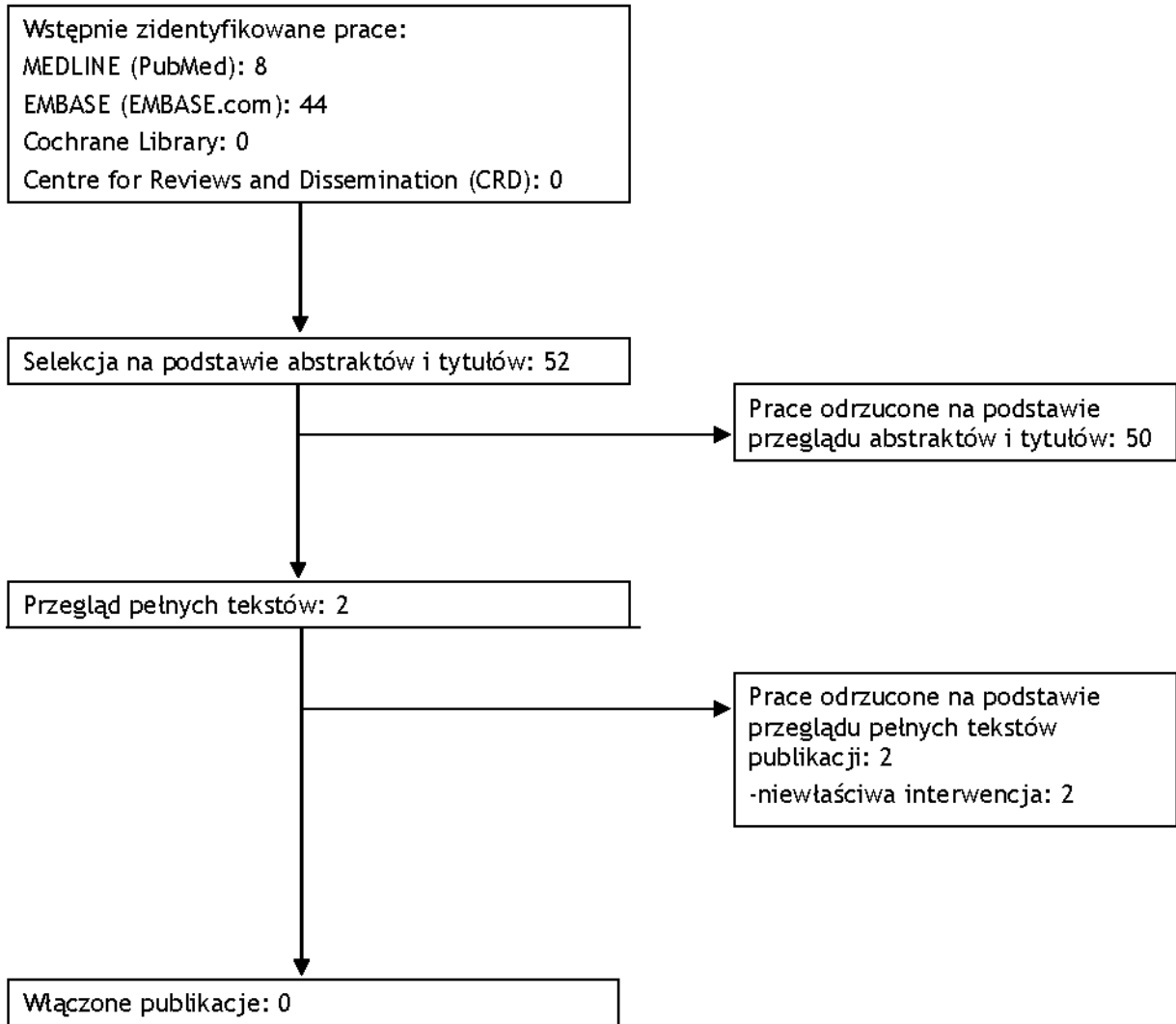
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 580
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 819
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	608
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	452
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	869
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 580
#8	ibrutinib	724
#9	pci 32765	34
#10	pci-32765	34

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	pai32765	1
#12	imbruvica	30
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	728
#14	venetoclax	516
#15	Venclyxto OR Venclexta	19
#16	#14 OR #15	516
#17	#13 AND #16	139
#18	#7 AND #17	0

Tab. 124. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 10.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	ibrutinib	14
#2	Imbruvica	7
#3	#1 OR #2	14
#4	venetoclax	4
#5	cost*	24 376
#6	#3 AND #4 AND #5	0

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 125. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Waweru C, et al., Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2020 Sep;36(9):1481-1495.	Niewłaściwa interwencja.
2	Alrawashdh N., et al., Cost-Effectiveness and Economic Burden Analyses on All First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Value Health</i> , 2022; 25(10):1685-1695.	Niewłaściwa interwencja.

14.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 126. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

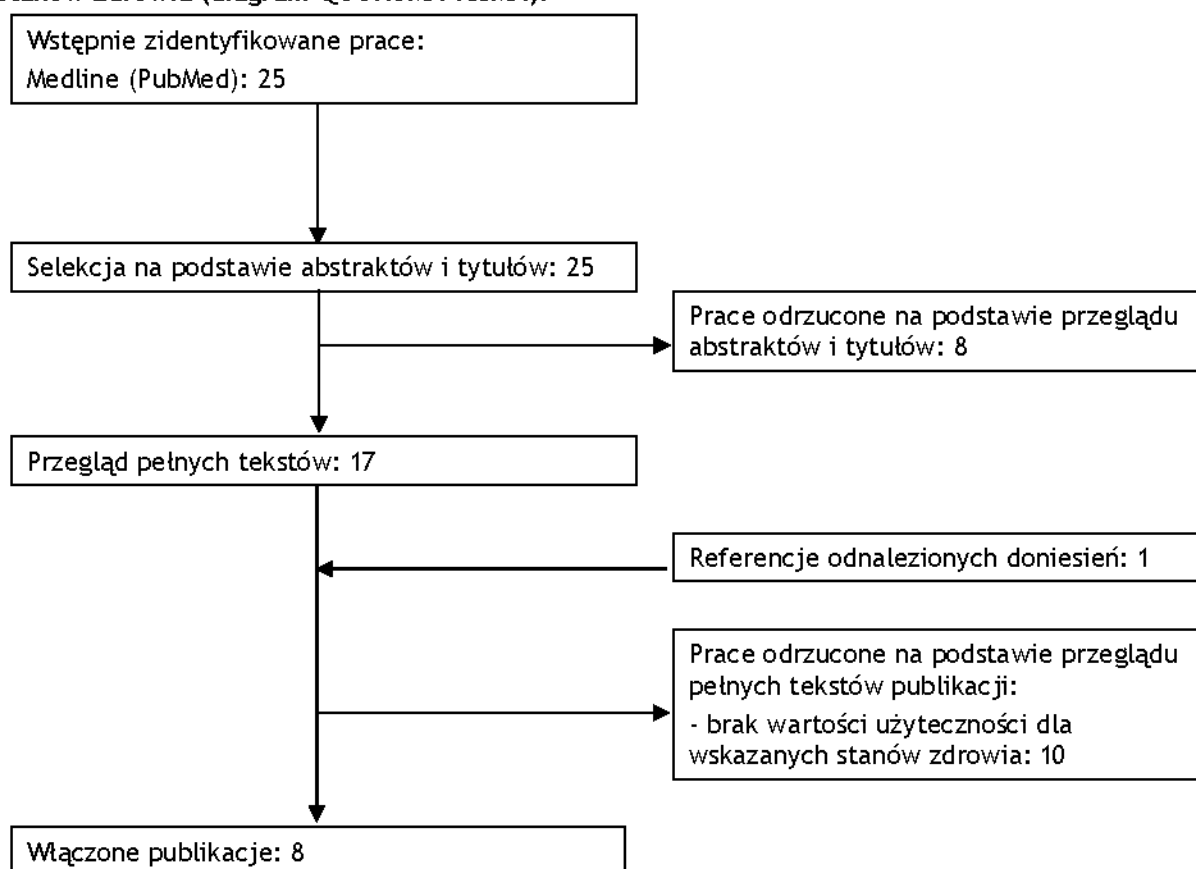
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 10 listopada 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Tab. 126. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 10.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	660 648
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	129 871
#3	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	18 270
#4	Lymphocytic Leukemia, Chronic	27 460
#5	CLL	17 425
#6	#3 OR #4 OR #5	30 411
#7	#1 AND #2 AND #6	25

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 127. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Beusterien 2010	Beusterien K. M., Davies J., Leach M., Meiklejohn D., Grinspan J. L., O'Toole A., Bramham-Jones S., Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study, <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010, 8:50.
2	Cramer 2018	Cramer P., Fraser G., Santucci-Silva R., Grosicki S., Dilhuydy M. S., Janssens A., Loscertales J., Rule S., Goy A., Traina S., Chan E. K. H., Diels J., Sengupta N., Mahler M., Salman M., Howes A., Chanan-Khan A., Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study, <i>Leuk Lymphoma</i> , 2018, 59(9):2075-2084.
3	Golicki 2020	Golicki D., Jaśkowiak K., Wójcik A., Młyńczak K., Dobrowolska I., Gawrońska A., Basak G., Snarski E., Hołownia-Voloskova M., Jakubczyk M., Niewada M., EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review., <i>Value Health.</i> , 2020; 23(7):953-968.
4	Herring 2016	Herring W, Pearson I, Purser M, Nakhaipour H. R., Haiderali A., Wolowacz S., Jayasundara K., Cost effectiveness of ofatumumab plus chlorambucil in first-line chronic lymphocytic leukaemia in Canada. <i>Pharmacoeconomics</i> , 2016; 34:77-90.
5	Holtzer-Goor 2015	Holtzer-Goor K. M., Schaafsma M. R., Joosten P., Posthuma E. F., Wittebol S., Huijgens P. C., Mattijssen E. J., Vreugdenhil G., Visser H., Peters W. G., Erjavec Z., Wijermans P. W., Daenen S. M., van der Hem K. G., van Oers M. H., Uyl-de Groot C. A., Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study, <i>Qual Life Res</i> , 2015, 24(12):2895-906.
6	Kosmas 2015	Kosmas C. E., Shingler S. L., Samanta K., Wiesner C., Moss P. A., Becker U., Lloyd A. J., Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival, <i>Leuk Lymphoma</i> , 2015, 56(5):1320-6.
7	Montillo 2019	Montillo M., Illés Á., Robak T., Pristupa A. S., Wach M., Egyed M., Delgado J., Jurczak W., Morschhauser F., Schuh A., Eradat H., Shreay S., Barrientos J. C., Zelenetz A. D., Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: results of a phase 3, randomized, controlled trial, <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2019, 17(1):173
8	Tolley 2013	Tolley K., Goad C., Yi Y., Maroudas P., Haiderali A., Thompson G., Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia, <i>Eur J Health Econ</i> . 2013, 14(5):749-59.



Tab. 128. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Aaronson N. K., Taphoorn M. J., Heimans J. J., Postma T. J., Gundy C. M., Beute G. N., Slotman B. J., Klein M., Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma, <i>J Clin Oncol</i> , 2011, 29(33):4430-5.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
2	Boele F. W., Heimans J. J., Aaronson N. K., Taphoorn M. J., Postma T. J., Reijneveld J. C., Klein M., Health-related quality of life of significant others of patients with malignant CNS versus non-CNS tumors: a comparative study, <i>J Neurooncol</i> , 2013, 115(1):87-94.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
3	Chanan-Khan A. A., Zaritskey A., Egyed M., Vokurka S., Semochkin S., Schuh A., Kassis J., Simpson D., Zhang J., Purse B., Foà R., Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet Haematol</i> , 2017, 4(11):e534-e543.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
4	Cheung MC, Mittmann N, Owen C, Abdel-Samad N, Fraser GAM, Lam S, Crump M, Sperlich C, van der Jagt R, Prica A, Couban S, Woyach JA, Ruppert AS, Booth AM, Mandrekar SJ, McDonald G, Shepherd LE, Yen H, Chen BE, Hay AE. A Prospective Economic Analysis of Early Outcome Data From the Alliance A041202/ CCTG CLC.2 Randomized Phase III Trial Of Bendamustine-Rituximab Compared With Ibrutinib-Based Regimens in Untreated Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2021 Nov;21(11):766-774. doi: 10.1016/j.clml.2021.06.011. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34334330; PMCID: PMC8568662.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
5	Dong D., Jin J., Oerlemans S., Yu S., Yang S., Zhu J., Xu R.H., Validation of the Chinese EORTC chronic lymphocytic leukaemia module - application of classical test theory and item response theory, <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2020, 18(1):96.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
6	Levin T. T., Riskind J., Li Y., Looming cognitive style and quality of life in a cancer cohort, <i>Palliat Support Care</i> , 2010, 8(4):449-54.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
7	Naik H., Howell D., Su S., Qiu X., Brown M. C., Vennettilli A., Irwin M., Pat V., Solomon H., Wang T., Hon H., Eng L., Mahler M., Thai H., Ho V., Xu W., Seung S. J., Mittmann N., Liu G., EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre., <i>Patient</i> . 2017, 10(1):105-115.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
8	Pashos C. L., Flowers C. R., Kay N. E., Weiss M., Lamanna N., Farber C., Lerner S., Sharman J., Grinblatt D., Flinn I. W., Kozloff M., Swern A. S., Street T. K., Sullivan K. A., Harding G., Khan Z. M., Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia, <i>Support Care Cancer</i> . 2013, 21(10):2853-60	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
9	Sharman JP, Cocks K, Nabhan C, Lamanna N, Kay NE, Grinblatt DL, Flowers CR, Davids MS, Kiselev P, Swern AS, Sullivan K, Gharibo MM, Flick ED, Trigg A, Mato A. Longitudinal health-related quality of life in first-line treated patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the Connect® CLL Registry. <i>EJHaem</i> . 2020 Jul 26;1(1):188-198. doi: 10.1002/jha2.67. PMID: 35847738; PMCID: PMC9176138.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
10	Soini E., Hautala A., Poikonen E., Becker U., Kytälä M., Martikainen J., Cost-effectiveness of First-line Chronic lymphocytic leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable, <i>Clin Ther</i> , 2016, 38(4):889-904.e14	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

14.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 8.4.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1, 9.4.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	DSA: 8.1.2, 8.2.2, 8.3.2, 8.4.2, 9.1.2, 9.2.2, 9.3.2, 9.4.2 PSA: 8.1.3, 8.2.3, 1.1.1, 8.4.3, 9.1.3, 9.2.3, 9.3.3, 1.1.1	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.13.1, 14.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 8.4.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1, 9.4.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 8.4.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1, 9.4.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 8.4.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1, 9.4.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 8.4.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1, 9.4.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1.1, 8.2.1, 8.3.1, 8.4.1, 9.1.1, 9.2.1, 9.3.1, 9.4.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także	8.1.4, 8.2.4, 8.3.4, 8.4.4, 9.1.4, 9.2.4, 9.3.4, 9.4.4	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,		
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.12	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 5, 7, 7.12	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
		■	■
		■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;		
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.11, 8, 9	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.13.2, 14.4	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.14	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.14	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.2.2, 8.3.2, 8.4.2, 9.1.2, 9.2.2, 9.3.2, 9.4.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 8.2	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 8.2	tak, w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	4.3, 14.4	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	15
.....	17
.....	17
.....	27
Tab. 5. Charakterystyka populacji w badaniu GLOW.	29
Tab. 6. Charakterystyka populacji w badaniu ECOG 1912.	30
Tab. 7. Porównanie definicji ogólnego stanu zdrowia.	30
Tab. 8. Kryteria kwalifikacji z badań zawierających definicję ogólnego dobrego stanu zdrowia.....	30
Tab. 9. Przewidywane schematy stosowane w ramach 2 linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.....	31
Tab. 10. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.....	32
Tab. 11. Źródła danych klinicznych.....	34
Tab. 12. Podsumowanie prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym słabym stanie zdrowia.....	38
.....	40
.....	41
.....	42
.....	43
.....	43
.....	45
.....	47
.....	47
Tab. 21. Podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia.	48
.....	51
.....	52
.....	52
.....	53
.....	53

.....	54
.....	54
.....	56
.....	56
.....	57
.....	57
.....	58
.....	58
Tab. 35. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.	60
Tab. 36. Koszty leków, PLN/mg.	62
Tab. 37. Koszty leków, PLN/cykl.	63
Tab. 38. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL).	64
Tab. 39. Koszty podania leków.	64
Tab. 40. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL).	65
Tab. 41. Koszt opieki terminalnej.	66
Tab. 42. Koszt leczenia alergii.	66
Tab. 43. Koszty leczenia anemii.	67
Tab. 44. Koszt leczenia ból stawów.	67
Tab. 45. Koszt leczenia migotania przedsionków.	67
Tab. 46. Koszt leczenia zaburzeń serca i płuc.	67
Tab. 47. Koszt leczenia zawału serca.	68
Tab. 48. Koszt leczenia biegunki.	68
Tab. 49. Koszt leczenia gorączki neurogenicznej/neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii.	68
Tab. 50. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.	69
Tab. 51. Koszt leczenia hiponatremii, zespołu rozpadu guza.	69
Tab. 52. Koszty leczenia infekcji.	69
Tab. 53. Koszt leczenia zmniejszenia liczby płytek krwi/małopłytkowości, zmniejszenia liczby białych krwinek/leukocytopenii/leukocytozy oraz zmniejszenia liczby limfocytów/limfocytozy.	70
Tab. 54. Koszt leczenia zwiększenia liczby limfocytów.	70
Tab. 55. Koszt leczenia zapełnia płuc.	71
Tab. 56. Koszt leczenia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.	71
Tab. 57. Koszt leczenia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.	71

Tab. 58. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).....	72
Tab. 59. Podsumowanie parametrów.....	74
Tab. 60. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	75
Tab. 61. Użyteczności zdrowia w przewlekłej białaczce limfocytowej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	79
Tab. 62. Scenariusze analizy wrażliwości: I+V vs C+G.	81
Tab. 63. Scenariusze analizy wrażliwości: I+V vs V+G.	81
Tab. 64. Scenariusze analizy wrażliwości: I+V vs FCR i I+V vs BR.	82
[Redacted]	85
[Redacted]	85
[Redacted]	86
[Redacted]	87
[Redacted]	87
[Redacted]	89
[Redacted]	90
[Redacted]	90
[Redacted]	91
[Redacted]	92
[Redacted]	92
[Redacted]	94
[Redacted]	95
[Redacted]	95
[Redacted]	96
[Redacted]	97
[Redacted]	98
[Redacted]	100
[Redacted]	101
[Redacted]	101
[Redacted]	101
[Redacted]	102

[redacted]	103
[redacted]	104
[redacted]	105
[redacted]	105
[redacted]	106
[redacted]	107
[redacted]	107
[redacted]	110
[redacted]	111
[redacted]	111
[redacted]	112
[redacted]	112
[redacted]	113
[redacted]	116
[redacted]	117
[redacted]	117
[redacted]	118
[redacted]	118
[redacted]	119
[redacted]	122
[redacted]	123
[redacted]	123
[redacted]	124
[redacted]	125
[redacted]	126
[redacted]	128
[redacted]	140
Tab. 114. Tablice trwania życia w 2021 r. na podstawie danych GUS (GUS 2022).	142

Tab. 115. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w I linii leczenia.	146
Tab. 116. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - FCR.	146
Tab. 117. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - BR.	147
Tab. 118. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - C+G.	147
Tab. 119. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - V+G.	147
Tab. 120. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - I+V.	148
Tab. 121. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.11.2022 r.	149
Tab. 122. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.11.2022 r.	149
Tab. 123. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 10.11.2022 r.	150
Tab. 124. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 10.11.2022 r.	151
Tab. 125. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	153
Tab. 126. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 10.11.2022 r.	153
Tab. 127. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	155
Tab. 128. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	155

Spis rycin

[Redacted]	24
[Redacted]	25
[Redacted]	39
[Redacted]	44
[Redacted]	45
[Redacted]	46
[Redacted]	49
[Redacted]	50
[Redacted]	88
[Redacted]	89
[Redacted]	93
[Redacted]	94
[Redacted]	98
[Redacted]	99
[Redacted]	103
[Redacted]	108
[Redacted]	109
[Redacted]	114
[Redacted]	115
[Redacted]	120
[Redacted]	121
[Redacted]	126

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (diagram QUOROM/PRISMA).	152
Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	154

Piśmiennictwo

- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- AWA Calquence 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib).
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AWA/2021%2011%2017%20OT%20AWA%20OT.4231.45.2021_Calquence%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- AWA Imbruvica 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib). Analiza weryfikacyjna 2019
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 10.11.2021 r.]
- AWA Venclyxto 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2020
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclyxto_PBL.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- BIA Venclyxto 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. Analiza wpływu na budżet.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_BIA.pdf [dostęp: 28.09.2022 r.]
- CAPTIVATE** Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022
- CEA Calquence 2021** Analiza ekonomiczna dla produktu Calquence, 2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AW/143_AW_4231_45_2021%20Calquence%20CLL%20AE_REOPTR.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- CEA Venclyxto 2020** Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2020.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_AE.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- CEA Venclyxto 2019** Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_CUA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- CEA Venclyxto 2019b** Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- CLL8** Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-215.
- ██████████ ██████████

ECOG 1912	<p>Shanafelt T. D., et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>The New England journal of medicine</i>. 2019;381(5):432-443.</p> <p>Shanafelt, T. D., et al., Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. <i>Blood</i>, 2022, 140(2): 112-120.</p>
ESMO 2021	<p>Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i>. 2021;32(1):23-33.</p>
GLOW	<p>Kater A., P., et al., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, <i>NEJM Evid</i>, 2022; 1 (7).</p>
Golicki 2015	<p>Golicki D., Niewada M., General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i>, 2015;125(1-2):18-26.</p>
GUS 2022	<p>Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2021 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>
Guyot 2012	<p>Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. <i>BMC Med Res Methodol</i>. 2012;12:9.</p>
Holzner 2004	<p>Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. <i>European journal of haematology</i>. 2004;72(6):381-389.</p>
ILLUMINATE	<p>Moreno C., et al., Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i>, 2019, 20(1):43-56.</p>
Imbruvica ChPL	<p>Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>
Ishak 2013	<p>Ishak K. J. et al., Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. <i>PharmacoEconomics</i>. 2013;31(8):663-675.</p>
Komunikat DGL	<p>Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8292.html [dostęp: 01.12.2022 r.]</p>
Komunikat Prezesa AOTMiT	<p>Komunikat w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-</p>

- obowiązujące od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [dostęp: 10.11.2022 r.]
- Latimer 2022** Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Published 2013. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf [dostęp: 26.09.2022 r.]
- Latimer 2013** Latimer N. R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making.* 2013;33(6):743-754.
- NICE 2010** National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA193]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193> [dostęp: 27.09.2022 r.]
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA359]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta35> [dostęp: 27.09.2022 r.]
- NICE 2015b** National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA343]. www.nice.org.uk/guidance/ta343 [dostęp: 27.09.2022 r.]
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA403]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403> [dostęp: 27.09.2022 r.]
- NICE 2017/2022** National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA487]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487> [dostęp: 27.09.2022 r.]
National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA796]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta796> [dostęp: 27.09.2022 r.]
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA561]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561> [dostęp: 27.09.2022 r.]
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA663]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta663> [dostęp: 26.09.2022 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA689]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689> [dostęp: 27.09.2022 r.]
- NCI SEER** National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> [dostęp: 20.07.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp: 02.01.2023 r.]
- PTOK 2020** Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020.
-

	http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
PTHIT i PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic, and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. <i>Hematol Clin Pract.</i> 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
Przetarg 2021a	Postępowanie: EZP/4/21 Zakup (dostawa) produktów leczniczych - 16 pakietów EZP/4/21. https://platformazakupowa.pl/transakcja/430881 [dostęp: 10.11.2022 r.]
Przetarg 2021b	Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu. Przetarg SSM.DZP.200.150.2021 Dostawa leku Venetoclax. http://bip.med.torun.pl/index.php?id=240&p=9394 [dostęp: 10.11.2022 r.]
Raport Biała Księga 2017	Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
RESONATE-2	Burger J.A., et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373(25):2425-2437.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 01.12.2022 r.]
Tolley 2013	Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. <i>Eur J Health Econ.</i> 2013;14(5):749-759.
Venclyxto ChPL	Venclyxto® (wenetoklaks). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Wehler 2018	Wehler E, Storm M, Kowal S, Campbell C, Boscoe A. A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. Paper presented at: 23rd Congress of the European Hematology Association 2018; Stockholm, Sweden.
WHO ATC/DDD	WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. 2021. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 10.11.2022 r.]
Woods 2017	Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf . Published 2017. [dostęp: 16.09.2022 r.]
Zarządzenia Prezesa NFZ	Zarządzenia Prezesa NFZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 10.11.2022 r.]
Smet 2018	Smet A PS, Dorman E, et al. . Cost-effectiveness of Ibrutinib as Frontline Treatment For Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia in Belgium. Paper presented at: 33rd General Annual Meeting of the Belgian Hematology Society 2018; Brussels, Belgium.